E 2159 L: 321 198

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCEIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil :	prof. dr. MATILDA ROSETTI COLȚOIU
Redactor responsabil adjunct :	conf. dr. SORIN LEUCUȚA (Cluj-Napoca)
Secretari responsabili de redacție :	dr. fram. ILEANA CHIRIȚĂ
	Farm. DUMITRU LUPULEASA

MEMBRI

Dr. farm. AURELIA CRISTEA, prof. dr. I. CIULEI, conf. dr. M. COTRĂU (Iași), prof. dr. ELENA CUREA (Cluj-Napoca), prof. dr. GH. MORAIT, conf. dr. ADRIANA POPOVICI (Tg. MUREȘ), conf. dr. H. POPESCU (Cluj-Napoca), prof. dr. GABRIEL RATZ (Tg. Mureș), prof. dr. I. SIMITI (Cluj-Napoca), prof. dr. V. STĂNESCU.

2

APRILIE — IUNIE 1990

CONTENTS

Page

Original studies. Experimental researches

I. Ciulei, Elena Cristea, Denisa Mihele, Irina Predescu, Doina Albulescu, Viorica Istudor, Madelena Palade, St. Tămăşdan — *Pharmacological studies aimed at improved valorification of some antocyanosides* . 65

I. Ciulei, Doina Albulescu, Viorica Istudor, Madelena Palade, Irina Predescu, Veronica Nacea — *Chemical studies for obtaining antocyanosides with therapeutic effects* 81

Iuliana Popovici, V. Dorneanu, Maria Stan, Anişoara Hrişcu, Maria Vasilescu, Elena Acostioaie, Virginia Munteanu, Alina Cojan, Luiza Marin — *Correlations between formulation, local biological tolerance and stability of colyrs with 1% propranolol hydrochloride* 87

Robert K. Van der Meer, Emanuel Mardinger — *Fire ant carbohydrate phagostimulants. Laboratory and practical studies* 93

Doina Coman, S. E. Leucuţa — *Pharmacokinetics and bioavailability of oxazepam in healthy subjects and in patients with major hepatic failure* 103

Ana Carata, E. Mihăescu, H. Moraru — *Programs for informational systems in pharmacy. Note I — Technical-economic programs* 111

D. Oţeleanu, Gh. Zuchi, Maria-Agnes Dimitriu — *Synthesis of azomethines: para-dimethylaminobenziliden-2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-thiadiazoles. Note II.* 119

Reports

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE DIN ROMÂNIA

Farmacia REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8–10, Sectorul I – Telefon 13.89.73 – 14.10.71

VOLUMUL XXXVIII APRILIE 2 IUNIE 1990

BIBLIOTECA FACULTĂȚII DE FARMACIE

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Cercetări farmacologice în vederea valorificării superioare a unor antocianozide

I. Ciulei, Elena Cristea, Denisa Mihele, Irina Predescu, Doina Albulescu, Viorica Istudor, Madelena Palade, Șt. Tămășdan

Facultatea de Farmacie, București

REZUMAT

S-au cercetat totalurile autocianozidice menționate într-o lucrare anterioară în scopul stabilirii profilului lor farmacologic. Pentru aceasta s-au studiat efectele antiinflamator (trei teste) și antihistaminic (un test), acțiunea asupra aparatului cardiovascular (trei teste) și influența asupra tractului digestiv (trei teste), precum și toxicitatea acută.

Rezultatele obținute comparativ cu totalul antocianozidic din fructele de Vaccinium myrtillus L., *cu rutozidul și substanțele etalon (fenilbutazona, prometazina, papaverina și chinidina) pentru fiecare test aplicat au condus la următoarele concluzii :*

a) antocianozidele din Vaccinium myrtillus, Amorpha fruticosa și Rubus fruticosus *au activitatea cea mai bună ca antiinflamatoare ;*

b) totalul antocianozidelor din Amorpha fruticosa, Crataegus su., Rubus fruticosus *și* Vaccinium myrtillus *diminuă moderat efectul produs de histamină comparativ cu prometazina ;*

c) extractele studiate nu influențează activitatea secretorie sau motorie a tractului digestiv ;

d) antocianozidele din Brassica oleraceae var. rubra *au avut efecte protectoare marcate asupra miocardului intoxicat cu aconitină, strofantină sau ioni de calciu (i. v.) ;*

e) toxicitatea acută a acestor produse este foarte mică.

Antocianine
Farmacologie

În scopul valorificării unor produse vegetale larg răspîndite în flora țării noastre și care pot servi ca surse de antocianozide, în decursul ultimilor ani, printr-o cercetare interdisciplinară, s-au studiat următoarele plante : *Althaea rosea L., Amorpha fruticosa L., Ampelopsis quinquefolia Michx., Brassica oleraceae var. rubra, Crataegus monogyna L., Ligustrum vulgare L., Origanum vulgare L., Prunus spinosa L., Ribes nigrum L., Rubus fructicosus L., Salvia splendens Ker-Gawl., Sambucus ebulus* alături de *Vaccinium myrtillus L.*

Antocianii din fructele de afin *(Vaccinium myrtillus L.* sînt folosiți pentru efectul de scădere a permeabilității capilare, dar în ultimul deceniu s-au pus în evidență și alte acțiuni interesante ale lor ca și pentru antocianozidele din alte plante (2, 12, 14, 15). Studiile farmacologice au urmărit determinarea efectului asupra capilarelor, cercetarea acțiunii antiinflamatoare, evidențierea efectului asupra tractului digestiv, acțiunile asupra aparatului cardiovascular, efectul cicatrizant, acțiunea antimicrobiană și testări asupra toxicității acute.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au utilizat soluții sau suspensii apoase 1, 5 și 10% din totalurile antocianozidice izolate, purificate și studiate fizico-chimic de unii dintre noi, alături de antocianii din *Vaccinium myrtillus*, rutozid, chinidină și fenilbutazona ca substanțe de referință. Dozele administrate au fost 100, 500, 1 000—5 000 mg/kilocorp oral sau parenteral. Dependent de cantitatea de total antocianozidic avută la dispoziție pentru unele produse s-au efectuat toate testele descrise, iar pentru altele doar 4—6 din modelele experimentale respective.

S-au aplicat metodele clasice de investigare pe șoareci și șobolani albi, iepuri și broaște (3, 8, 10, 17.)

REZULTATE

1. *Acțiunea asupra permeabilității capilare*

1.1. Metoda papulei histaminice la șoblani a constat în injectarea intradermică a 0,05 ml histamină 1‰ la animale epilate în zona flancului după injectarea intraperitoneală de albastru de tripan 25 mg/kilocorp. Se determină timpul de apariție a colorantului în papula histaminică (8, 17). La animalele martor timpul mediu de colorație a fost de 700 de secunde. Pretratamentul cu antociani în studiu a crescut acest timp cu valori cuprinse între 15% și 59,54% (tabelul I).

Cei mai activi au fost antocianozizii din *Amorpha fruticosa, Ampelopsis quinquefolia, Origanum vulgare* și *Salvia splendens,* apropiați valoric de rutozid, dar inferiori efectului antocianilor din afine. Restul preparatelor au fost mai puțin active.

1.2. Metoda descrisă de Lavy și Mulder (10) s-a aplicat la șoareci cărora după tratamentul cu totaluri antocianozidice la 1 oră li s-a injectat i. v. albastru Evans și după 15 minute s-a administrat intraperitoneal acid acetic 0,25%, 4 ml/animal urmînd sacrificarea la 5 minute cînd în lichidul ascitic colectat s-a efectuat determinarea cantității de colorant.

La lotul de animale martor cantitatea medie de albastru Evans din lichidul colectat din cavitatea abdominală a fost de 4,21 μg/ml iar la loturile tratate cu antocianozide din *Salvia splendens, Brassica ole-*

Tabelul I

Acțiunea antocianilor asupra permeabilității capilarelor din tegument la șobolan

Antociani din:	*Cale de administrare*	*Timp mediu de colorare ± es*	*Scădere*	*Ordinea descrescîndă a efectului protector*
Althaea rosea	p.o.	859±60	22	6
Amorpha fruticosa	s.c.	1 120±100,2	59,54	1
Ampleopsis quinquefolia	s.c.	1 060±97	51,00	2
Brassica oleraceae	p.o.	826±70	18	6
Crataegus monogyna	p.o.	850±45	19,20	6
Lygustrum vulgare	p.o.	820±69	17,10	6
Origanum vulgare	s.c.	1 035±60	47,44	3
Prunus spinosa	p.o.	811±59	15	6
Ribes nigrum	p.o.	870±72	24	5
Rubus fruticosum	p.o.	930±73	31	4
Salvia splendens	p.o.	1 030±90	47	3
Sambuscus ebulus	s.c.	875±58	24,35	5
Vaccinium myrtillus	s.c.	1 253±108	79	E_1
Rutozid	s.c.	1 045±84	49	E_2
Martori	—	700±62	—	—

raceae var. rubra și *Rubus fruticosus* această cantitate a fost de 2,60 ; 2,61 și 2,77 μg/ml lichid ceea ce reprezintă o scădere a permeabilității capilarelor din peritoneu cu 38%, 37,75% și respectiv 34,20%. Un efect mai intens au produs antocianii din *Vaccinium*, scăderea fiind 40,14% dar rutozidul a fost cel mai activ (scădere cu 45,15%) (tabelul II).

Tabelul II

Acțiunea antocianilor din *Salvia*, *Brasica* și *Vaccinium* ca și a rutozidului asupra permeabilității capilarelor din peritoneu

Tratament cu:	*Albastru Evans* μg/ml exsudat ascitic	*Scădere %*
—	4,21	—
Antocianii din *Salvia*	2,61	38,00
Antocianii din *Brassica*	2,77	34,20
Antocianii din *Bubus*	2,60	37,65
Antocianii din *Ribes*	2,06	28,00
Antocianii din *Vaccinium*	2,52	40,14
Rutozid	2,31	45,15

2. *Acțiunea antiinflamatoare*

2.1. *Pleurezia experimentală* s-a provocat după tehnica lui Boissier și colab. (3) și constă în injectarea intrapleurală de 0,3 ml soluție de nitrat de argint 0,2% și de 1 ml aer la 1 oră după tratarea animalelor cu antocianii în studiu, rutozid sau fenilbutazonă intramuscular sau oral. S-a adus o modificare a acestei metode prin aceea că animalele n-au mai fost narcotizate cu uretan sau cloral hidrat ceea ce a asigurat un

procent ridicat de supraviețuire. După 6 ore s-au sacrificat șobolanii și s-a colectat lichidul exsudat în cutia toracică, măsurîndu-se volumul și conținutul lui în proteine (metoda standard). Din tabelul III se constată că efectul protector cel mai intens l-au avut totalurile anticianozidice din *Sambucus, Origanum* și *Salvia* urmați de cei din *Brassica* și *Amorpha*. Fără acțiune au fost antocianii din *Ampelopsis* și *Prunus*. Comparativ cu substanțele etalon numai antocianii din *Sambucus* și *Origanum* par să fie interesanți.

Tabelul III

Acțiunea antocianilor studiați, a rutozidului și fenilbutazonei asupra pleureziei experimentale la șobolan

Tratament cu antocianii din	*Scăderea % a exsudatului*	*Ordinea descrescătoare după efectul produs*
Althaea rosea	19,00	6*
Amorpha fruticosa	34,00	4
Ampelopsis quinquefolia	0	—
Brassica oleraceae	38,20	4
Crataegus monogyna	20,14	6
Ligustrum vulgare	18,40	6
Origanum vulgare	45,00	2
Prunus spinosa	0	—
Ribes nigrum	21,00	6
Rubus fruticosus	18,00	6
Salvia splendens	40,00	3
Sambucus ebulus	50,75	1
Vaccinium myrtillus	52,50	E**
Rutozid	51,45	E
Fenilbutazona	47,06	E

* se consideră 1 = cel mai activ
6 = cel mai puțin activ
** etaloane (E).

2.2. *Peritonita experimentală* la șobolan s-a produs prin injectarea intraperitoneală de soluție de formaldehidă 1% la 1 oră după tratament cu antociani sau substanțele etalon. Sacrificarea animalelor s-a făcut după 4 ore și s-a colectat și măsurat volumul lichidului ascitic din cavitatea abdominală (17). Din tabelul IV se constată că totalurile autocianozidice testate au avut efect mai scăzut decît etaloanele.

2.3. *Influența asupra edemului labei de șobolan* produs prin injectarea intraplantară de soluție dextran 6% sau suspensie de caolin 1% urmărind cu ajutorul măsurătorilor pletismometrice volumul labei la 1-2-3 ore după producerea inflamației locale (8). S-a calculat efectul produs de tratamentul cu antocianii studiați cu rutozid și respectiv fenilbutazonă aplicat cu 60 min. înainte.

Din tabelul V se observă că un efect protector evident au produs antocianozidele din *Saliva, Sambucus* și *Brassica* la 1 oră după tratament, efect care se menține numai pentru *Brassica* și *Salvia* și la 2 ore.

3. *Influența asupra tractului digestiv*

3.1. *Acțiunea asupra funcției secretorii gastrice* (metoda Shay) s-a studiat pe șobolani albi masculi ținuți la post 24 de ore. După tratamen-

Tabelul IV

Acțiunea antocianilor studiați, a rutozidului și fenilbutazonei asupra peritonitei experimentale la șobolan

Tratament cu:	*Scăderea % a exsudatului*	*Ordinea descrescătoare după efect %*
Amorpha fruticosa	18,00	3*
Ampleopsis quinquefolia	21,00	2
Origanum vulgare	27,70	1
Crataegus monogyna	16,80	4
Ligustrum vulgare	14,30	4
Prunus spinosa	16,00	4
Salvia splendens	15,00	4
Sambucus ebulus	12,30	5
Vacconium myrtillus	28,74	E
Rutozid	41,40	E
Fenilbutazonă	43,00	E

* — legenda similară cu cea de la tabelul III.

Tabelul V

Acțiunea antocianilor studiați, a rutozidului și fenilbutazonei asupra evoluției edemului labei produs prin dextran sau caolin

Tratament cu:	*Dextran*		*Caolin*	
	Scădere % față de martori la		*Scădere la % la:*	
	1 oră	*2 ore*	*1 oră*	*2 ore*
Antocianii din				
Althaea rosea	0	0	0	0
Amorpha fruticosa	10,00	26,30	43,20	40,70
Ampelopsis quinquefolia	19,00	29,30	18,40	31,40
Brassica oleraceae	20,80	29,00	—	—
Origanum vulgare	0	18,00	35,20	37,00
Prunus spinosa	0	8,40	0	0
Ribes nigrum	10,00	14,00	0	0
Rubus fruticosus	0	16,00	0	0
Salvia splendens	35,50	22,00	—	—
Sambuscus ebulus	21,50	17,20	29,70	28,00
Vaccinium myrtillus	23,60	27,30	28,00	35,70
Rutozid	41,00	42,00	23,50	33,60
Fenilbutazonă	40,00	36,80	28,00	34,30

tul cu produsele în studiu la animalele narcotizate cu eter etilic s-a aplicat o ligatură la nivelul pilorului. După 4 și 7 ore s-au sacrificat animalele, li s-a excizat stomacul colectîndu-se conținutul gastric. I s-a măsurat volumul, pH-ul și s-a determinat aciditatea totală (8).

Comparativ cu martorii, netratați, nici unul din produsele studiate n-a modificat semnificativ parametrii urmăriți.

3.2. *Acțiunea asupra motilității normale sau stimulate a intestinului* s-a cercetat la șoareci care după pretratamentul cu totalurile antocianozidice amintite au primit oral suspensie de cărbune 5% simplă sau cu adaos de sulfat de magneziu (8, 17).

Viteza de deplasare a conținutului intestinal n-a prezentat la nici unul din loturile tratate modificări semnificative.

4. *Acțiunea asupra apartului cardiovascular*

4.1. *Acțiunea asupra cordului izolat* de broască normal sau intoxicat cu strofantină.

Majoritatea antocianilor cercetați au avut efect protector asupra activității reduse sau abolite de prezența toxicului în lichidul de perfuzie.

4.2. *Acțiunea asupra activității cadiace la șoarece și șobolan intoxicat cu strofantină* (10 mg/kilocorp i. p.).

Șobolanii tratați cu strofantină au prezentat tulburări de ritm după 144 de secunde, iar șoarecii la 180 de secunde. Loturile tratate cu antocianii în studiu au fost protejate în diferite grade, latența efectelor toxice și letale ale strofantinei prezentînd valori mari. Cei mai activi au fost antocianozizii din *Brassica oleraceae var. rubra* care a crescut cu 783,3% latența tulburărilor de ritm și 385,70% timpul de supraviețuire față de martor. După cum reiese din tabelul VI și graficele parțiale din figurile 1 și 2, și antocianii din *Salvia* și *Crataegus* au fost activi.

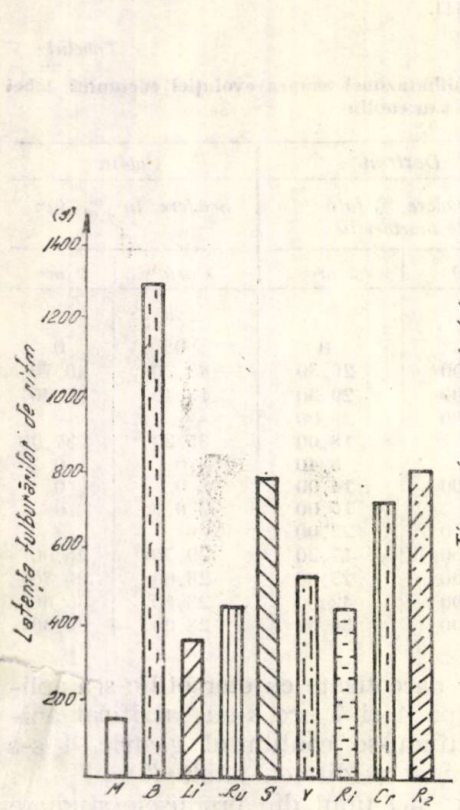


Fig. 1 — Acțiunea antocianilor studiați asupra intoxicației cordului cu strofantină la șobolani (latența fibrilației). M=lot martor, B=tratament cu antocianii din B=*Brassica*, Li=*Ligustrum*, Ru=*Rubus*, S=*Salvia*, V=*Vaccinium*. Ri=*Ribes*, Cr=*Crataegus*, Rz=*rutozid*

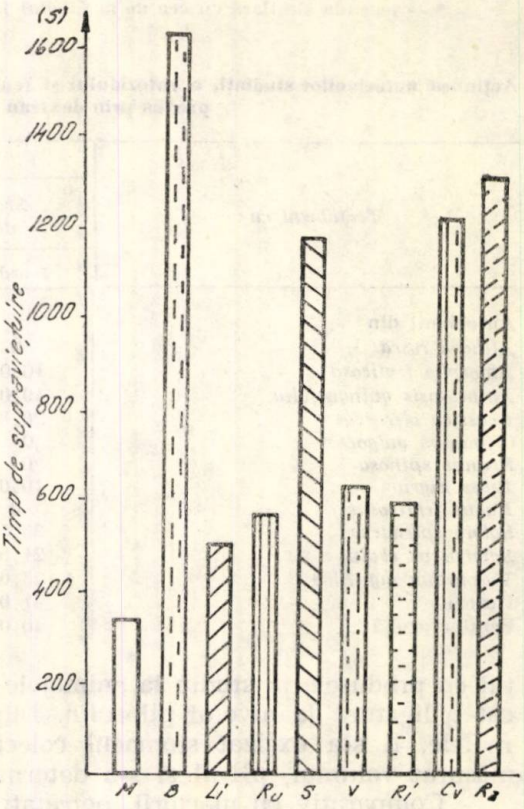


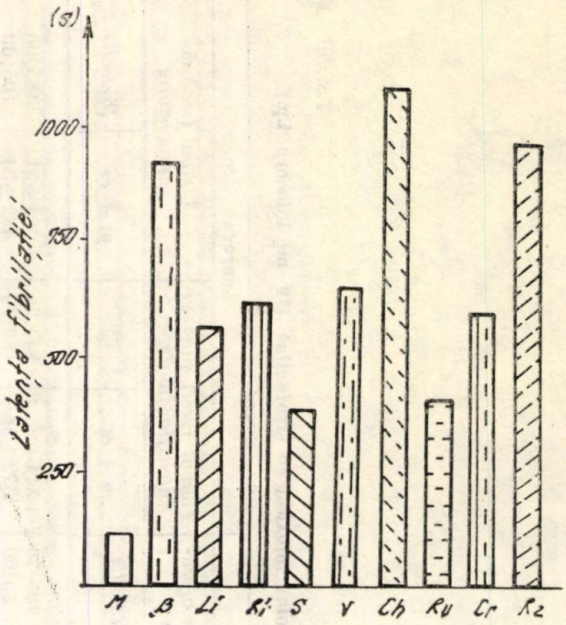
Fig. 2 — Creșterea timpului de supraviețuire sub influența antocianozizilor studiați la șobolani intoxicați cu strofantină. M=martori, B=*Brassica*, Li=*Ligustrum*, Ru=*Rubus*, S=*Salvia*, V=*Vaccinium*, Ri=*Ribes*, Cr=*Crataegus*, Rz=*Rutozid*.

Tabelul VI

Acțiunea antocianilor studiați asupra activității cardiace la șoarece și șobolan intoxicat cu strofantină (10 mg/kilocorp i.p.)

Tratament cu :	*Doza mg/kilocorp*	*Șobolan*				*Șoarece*			
		Timpul (sec.) pînă la apariția fibrilației		*Timpul (sec.) de supraviețuire*		*Timpul (sec.) pînă la apariția fibrilației*		*Timpul (sec.) de supraviețuire*	
		m ± es	*Protecție %*	*m ± es*	*Protecție %*	*m ± es*	*Protecție %*	*m ± es*	*Protecție %*
Brassica oleraceae	100	1 296±14	783,34	1 632±15	385,70	1 344±30,6	846,70	1 404±31	485,00
Ligustrum vulgare	100	360±24	150,00	504±26	50,00	372±36	106,70	492±54	105,00
Rubus fruticosus	100	456±26	217,70	576±40	71,43	516±43	186,70	600±52	155,00
Salvia splendens	100	792±16	450,00	1 188±22	253,57	1 056±56	486,70	1 140±56	375,00
Vaccinium myrtillus	100	528±20	266,70	636±18	89,30	492±54	137,40	600±49	150,00
Ribes nigrum	100	470±31	220,10	580±51	73,00	490±28	185,40	630±42	157,00
Crataegus monogyna	100	760±50	443,00	1 210±70	255,16	—	—	—	—
Rutozid	100	800±39	458,20	1 300±100	264,53	504±28	180,34	700±53	219,00
—	—	144±7	—	336±6,18	—	180±13	—	240±30	—

Fig. 3 — Acțiunea antocianozizilor și a chinidinei asupra fibrilației induse prin aconitină la șobolan M=martori, B=antocianii din *Brassica*, Li=*Ligustrum*, Ri=*Ribes*, S=*Salvia*, V=*Vaccinium*, Ch=*Chinidina*, Ru=*Rubus*, Cr=*Crataegus*, Rz=Rutozid.



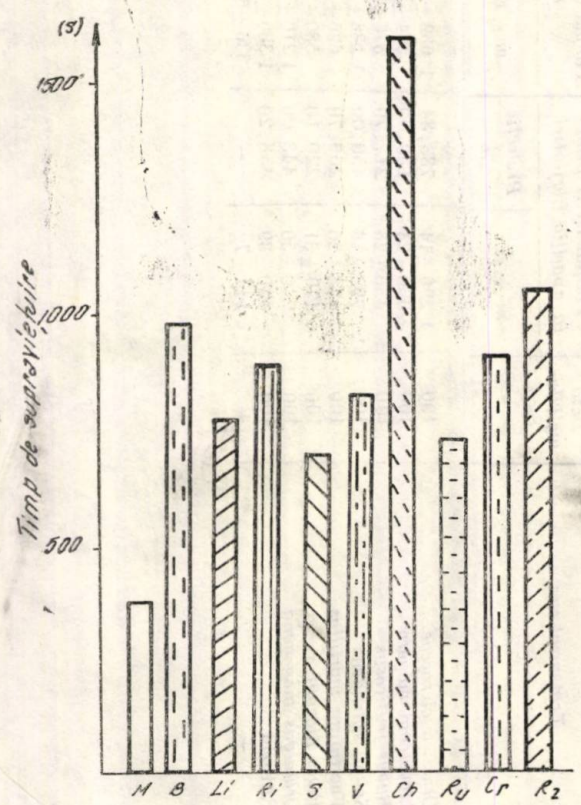


Fig. 4 — Creșterea timpului de supraviețuire la șobolani intoxicați cu aconitină și tratați cu: B=*Brassica*, Li=*Ligustrum*, Ri=*Ribes*, S=*Salvia*, V=*Vaccinium*, Ch=chinidină, Ru=*Rubus*, Cr=*Crataegus*, Rz=*Rutozid*.

Tabelul VII

Acţiunea antocianilor studiaţi şi a chinidinei faţă de fibrilaţia indusă de aconitină (13 mg/kilocorp i.p.) la şoarece şi şobolan

Tratament cu:	*Doza mg/kilocorp*	*Şobolan*				*Şoarece*			
		Timpul (sec.) pînă la apariţia fibrilaţiei		*Timpul (sec.) de supravieţuire*		Timpul (sec.) pînă la apariţia fibrilaţiei		Timpul (sec.) de supravieţuire	
		m ± es	*Protecţie %*	*m ± es*	*Protecţie %*	*m±es*	*Protecţie %*	*m±es*	*Protecţie %*
—	—	124±6,73	—	378±12	—	120±10	—	360±49	—
Brassica oleraceae	100	936±29,40	658	984±73,50	160	636±81,6	420	900±57	150
Ligustrum vulgare	100	576±44,70	365	780±93,80	106	324±36	170	576±90	60
Ribes nigrum	100	636±38,90	413	900±63	138	456±53,6	271	912±112	153
Salvia splendens	100	396±117,80	220	696±53,30	84	492±61,20	290	768±42	113
Vaccinium myrtillus	100	672±107	442	828±81,3	119	384±40,5	183	576±68	60
Rubus fruticosus	100	402±93	221	705±55	85	—	—	—	—
Crataegus monogyna	100	620±45	410	884±71	136	—	—	—	—
Rutozid	100	950±49	664	1 010±84	165	714±64	480	1 260±114	280
Chinidina	100	1 092±111	322	1 500±93	322	1 500±93	1 150	1 500±93	317

4.3. *Acțiunea antocianozidelor asupra fibrilației induse prin aconitină* (13 mg/kilocorp i. p.).

S-a procedat ca în testarea anterioară, respectiv s-a urmărit activitatea cardiacă cu ajutorul electrocardiografului I.O.R. adaptat pentru animale mici, înscrierile făcîndu-se la fiecare minut după injectarea agentului toxic cardiac și notîndu-se timpul apariției primelor semne de modificare a ritmului (fibrilație) și a timpului la care se produce oprirea cordului (moartea animalului).

Șobolanii din lotul martor și șoarecii au prezentat fibrilație atrială și ventriculară după o latență medie de 120 — 124 sec. și au murit după 378 și respectiv 360 sec. de la injectarea aconitinei.

Toți antocianii testați au avut efect protector, cel mai activ fiind totalul antocianozidic din *Brassica oleraceaea* după care latența fibrilației a crescut cu 658% la șobolani și 420% la șoareci, iar durata de supraviețuire a crescut cu 160% și respectiv 150%. Și antocianii din *Rubus* produc un efect protector dar de intensitate mai mică. Totuși față de chinidină, substanță etalon ca antiaritmic, efectele antocianozidelor sînt modeste (tabelul VII, graficele din figurile 3 și 4).

4.4. *Acțiunea asupra fibrilației produsă de cloroform la șoarece*

La 15 min. de la injectarea i. p. a animalelor, acestea sînt introduse sub un clopot de sticlă unde s-a creat o atmosferă de vapori de cloroform și sînt lăsate pînă la oprirea respirației și moartea lor. Apoi sînt puse pe placa de contenție, li se deschide toracele și se observă cordul. Se notează timpul pînă la apariția primelor semne de fibrilație atrială și/sau ventriculară calculînd valoarea medie la lotul de animale.

Animalele martor au prezentat fibrilație atrială și/sau ventriculară în medie la 72 sec. Tratamentul cu antociani a protejat șoarecii în grade diferite. Cei mai activi au fost antocianii din *Brassica, Origanum* și *Vaccinium* (tabelul VIII).

Tabelul VIII

Acțiunea antocianilor și a chinidinei asupra fibrilației produse cu cloroform la șoarece

Tratament cu:	*Timpul mediu (sec.) pînă la apariția fibrilației*	*Protecție %*
—	72±61	—
Brassica oleraceae	660±65	816,70
Ligustrum vulgare	228±26	216,70
Ribes nigrum	240±18	233,40
Rubus fruticosus	275±19	274,60
Origanum vulgare	480±39	591,30
Salvia splendens	264±23	266,70
Vaccinium myrtilus	607±48	785,40
Chinidină	744±41	933,40

4.5. *Acțiunea asupra fibrilației induse de clorura de calciu i. v.*

Șobolanii tratați cu 30 min. înainte cu unii din antocianii cercetați au fost narcotizați cu uretan și li s-au înregistrat electrocardiogramele normale după care li s-au injectat în vena jugulară clorură de calciu

100 mg/kilocorp ; la fiecare 30 sec. s-a repetat înscrierea pînă la apariția fibrilației.

Comparativ cu martorii la care fibrilația și oprirea cordului s-au produs înainte de 60 sec. după injectarea $CaCl_2$, tratamentul cu antocianii cercetați a oferit un oarecare grad de protecție (tabelul IX, graficul din figura 5).

Tabelul IX

Acțiunea antocianilor studiați asupra fibrilației experimentale ($CaCl_2$)

Tratament cu :	*Procentul animalelor cu fibrilație*	*Animale protejate %*
—	100	0
Brassica oleraceae	40	60
Ligustrum vulgare	70	30
Origanum vulgare	60	40
Ribes nigrum	50	50
Rubus fruticosus	60	40
Salvia splendens	80	20
Vaccinium myrtillus	60	40
Chinidină	20	80

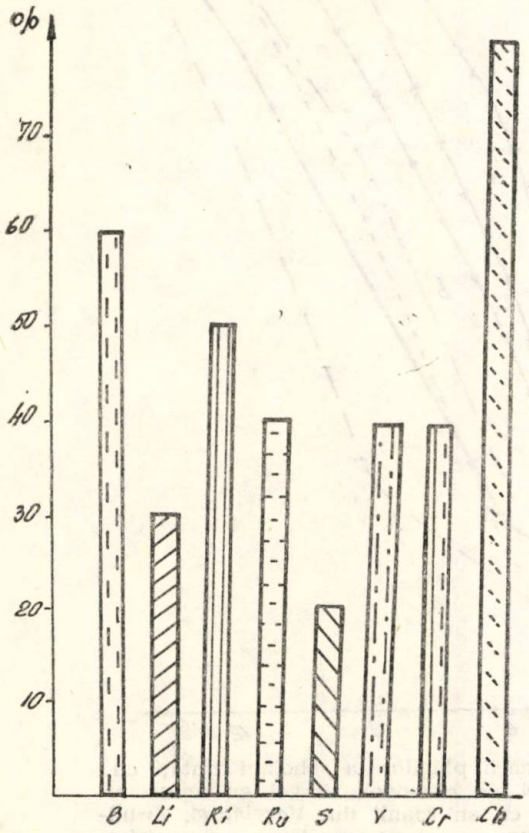


Fig. 5 — Acțiunea antocianozizilor studiați și a chinidinei fibrilației produsă de clorura de calciu la șoareci. B=*Brassica*, Li=*Ligustrum*, Ri=*Ribes*, Ru=*Rubus*, S=*Salvia*, V=*Vaccinium*, Or=*Origanum*, Ch=Chinidină.

4.6. *Acțiunea asupra tensiunii arteriale la iepure*

Se înscrie tensiunea arterială prin metoda sîngerîndă (8) la iepuri narcotizați cu uretan. Antocianii se administrează intramuscular sau intravenos în doze de 5—10 mg/kilocorp efectul de scădere a presiunii arteriale este moderat (12—14 mm coloană de mercur) și trecător.

5. *Acțiunea cicatrizantă a antocianozidelor*

S-a studiat la șoareci și șobolani la care s-au produs după epilare plăgi fie prin secționarea unei zone de 0,5—1 cm^2 în regiunea dorsală, fie s-a introdus 1/3 din coadă în apă încălzită la 60°. Tratamentul s-a făcut cu soluție de antociani, gel sau unguent cu 5% produs de testat.

S-a urmărit din 3 în 3 zile dimensiunea ariei plăgilor respective sau lungimea sănătoasă a cozii calculîndu-se mediile aritmetice la fiecare lot și eroarea standard respectivă. În graficul din figura 6 sînt pre-

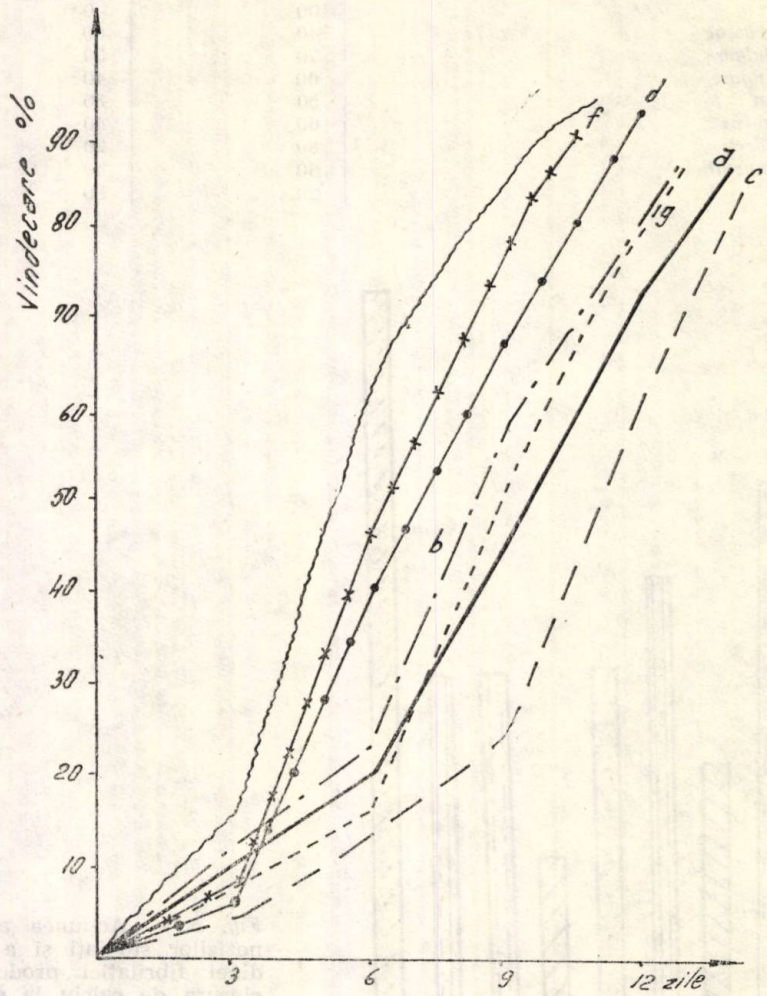


Fig. 6 — Evoluția cicatrizării plăgilor la șobolani tratați cu: b=baza de unguent, c=gel de carbopol, d=gel cu antocianii din *Vaccinium*, e=unguent cu antocianii din *Vaccinium*, f=unguent cu antocianii din *Salvia*, g=gel cu antocianii din *Brassica*,

zentate cele mai active antocianozide remarcîndu-se eficacitatea deosebită a unguentului cu antociani din *Vaccinium myrtillus.*

6. *Activitatea antimicrobiană a antocianozidelor*

S-a determinat prin metoda difuzimetrică pe plăci cu agar-agar pe care s-au însămînțat fie salivă, fie exsudat faringian sau anumite tulpini de germeni (stafilococ, streptococ viridans, *Klebsiella, Salmonella* sp.). S-au aplicat soluții 1% ale antocianozidelor și ale substanțelor etalon (chimioterapice și antibiotice). Citirile zonelor de inhibiție s-au făcut la 24, 48 și 72 de ore.

Cele mai active asupra germenilor și fungilor din culturile de salivă și exsudate faringiene au fost totalurile antocianozidice din : *Vaccinium myrtillus, Ribes nigrum, Rubus fruticosus, Salvia splendens, Origanum vulgare,* dar activitatea lor este inferioară etaloanelor și aproape absentă asupra culturilor monomicrobiene.

7. *Toxicitatea acută*

Toxicitatea acută a antocianozizilor studiați a fost determinată la șoareci de ambele sexe, uniform repartizați în loturi de 5—8 animale. Prin această testare, s-a urmărit să se pună în evidență dacă n-au apărut compuși nocivi în cursul proceselor tehnologice aplicate la prepararea lor.

Mortalitatea a fost absentă de la doza de 100 mg/kilocorp, la cea de 2 000 mg/kilocorp intraperitoneal și pînă la 3 000 mg/kilocorp oral. Au murit numai 20% din animale la dozele de 4 000 și respectiv 5 000 mg/kilocorp. Aceste date confirmă toxicitatea scăzută a acestor totaluri antocianozidice.

DISCUȚII

Antocianii, ca și unele substanțe înrudite, au stat în atenția unui număr mare de cercetători în ultimii ani fiind produse naturale cu o toxicitate mică și larg răspîndiți în natură (1, 5, 9, 11, 14, 15, 16, 18). Din punct de vedere structural prezența ionului piriliu le conferă activitate de sistem redox, prezența moleculelor glucidice le crește solubilitatea în apă, iar esterificarea sau eterificarea grupărilor funcționale conduce la intensificarea unor efecte farmacodinamice.

S-au descris pentru flavonoizi, protoantociani și antocianozizi interferențe cu sisteme enzimatice care participă la biotransformarea catecolaminelor endogene, în special cu COMT, constînd într-un efect inhibitor (7). Prin aceasta se favorizează menținerea unei activități prelungite a aminelor simpatomimetice și deci a unui tonus vascular ridicat, cu împiedicarea apariției vasodilatației mai ales în teritoriile periferice. Consecințele acestei influențe vasculare sînt : nutriții tisulare ameliorate, funcționalitate normală a celulelor musculare din vase, bună troficitate a peretelui capilar cu scăderea permeabilității (5, 7, 9).

Bronner și colab. (4) evidențiază influența antocianilor din *Vaccinium myrtillus* asupra efectelor vitaminei A în purpura retiniană iar Magistretti și colab. (12) demonstrează acțiunea lor antiulceroasă. Oită și colab. (13) relevă efectele inhibitorii enzimatice ale leucoantocianidolilor și ale flavonoidelor asupra unor enzime cum sînt hialuronidaza, sau enzimele lizozomale. Alți autori constată că protoantocianidinele tratate cu acid citric eliberează cianidină alături de alți doi produși interesanți

din punct de vedere farmacologic (—) epicatechina și (+) catechina. Se mai menționează și prezența unei chinone intermediare în cursul biosintezei procianidinelor și flavonelor (9).

Antocianii testați s-au izolat unii din partea aeriană a plantei *(Origanum vulgare)*, alții din flori sau inflorescențe sau frunze *(Amorpha fruticosa, Salvia splendens, Brassica oleraceaea var. rubra)* ca și din fructe mature *(Ampelopsis quinquefolia, Crataegus monogyna, Ligustrum vulgare, Prunus spinosa, Ribes nigrum, Rubus fruticosus, Sambucus ebulus)*. Din punct de vedere fitochimic ei aparțin la grupele : cianidol, pelargonidol și delfinidol (1). Din cercetări farmacodinamice anterioare (5, 6) s-au selectat pentru studii mai amănunțite totalurile antocianozidice din *Amorpha, Salvia, Ribes, Rubus, Crataegus* și *Brassica*.

Comparativ cu antocianii din *Vaccinium myrtillus* (afine) și cu rutozidul, produsele testate au efecte farmacodinamice egale sau ceva mai slabe, dar este posibil a fi intensificate fie prin unele eventuale modificări structurale (complexări), fie prin asocieri cu substanțe care acționează sinergic la nivel vascular.

Efectul la nivelul cordului produs de antocianozidele din *Brassica* și *Salvia* pare să fie interesant pentru terapeutică.

CONCLUZII

Studiile farmacologice efectuate cu 12 totaluri antocianozidice extrase din frunze, flori, inflorescențe și fructe mature ale unor plante curent întîlnite în flora țării noastre sau cultivate au condus la următoarele concluzii :

1. Antocianii din *Amorpha fruticosa L., Salvia splendens* Kar-Gawl., *Ribes nigrum L., Rubus fruticosus L., Brassica oleraceae var. rubra* sînt interesanți atît ca acțiuni farmacologice cît și sub aspect economic, pentru viitoare investigații în vederea valorificării lor superioare.

2. Restul de antociani nu par să fie avantajoși atît din punct de vedere al obținerii produselor vegetale, cît și al efectelor lor.

BIBLIOGRAFIE

1. ALBULESCU D., CÎRLIG A., TUDOR L. — Farmacia, 1978, 26, 2, 97.
2. ANTONESCU V., IOSIF S., PREDESCU I., GEORGESCU C. — Farmacia, 1987, 35, 1, 11.
3. BOISSIER J. B., LOWFF E. J., HERTZ F. — Thérapie, 1970, 25, 1, 43.
4. BRONNER A., FRANCK H. R., HISSLER R. — Bull. Soc. Ophtalmol., 1976, 76, 2, 157.
5. CRISTEA E., PREDESCU I., ALBULESCU D. și colab. — Lucrările Simpozionului de Farmacodinamie, p. 49, Timișoara, 16.V.1981.
6. CRISTEA E., RIZEA V., ALBULESCU D., SOMMER L. — Lucrările Simpozionului de Farmacodinamie, p. 141, Timișoara, 28.IV.1979.
7. DOBRESCU D. — Farmacoterapie, Edit. Medicală, București, 1981.
8. DOBRESCU D., CRISTEA E., MURGU L., CRISTEA A. — Farmacodinamie — lucrări practice, litografia : I.M.F. București, 1978.
9. FARKAȘ L., GABOR M., KALLAY F. — Topics in flavonoid chemistry, Akademia Kiadó, Budapesta, 1975.
10. LAVY V. I., MULDER D. — Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1969, 178, 2, 437.
11. LECOMTE J. — Thérapie, 1974, 29, 2, 296.
12. MAGISTRETTI M. J., CONTI M., CRISTONI A. — Arzneimittel forschung., 1988, 38, 1, 5, 686.

13. OIȚĂ N., LAZĂR M., GRIGORESCU Em., LAZĂR D. — Practica farmaceutică, p. 19, 1979.
14. PROSERPINO G. — CA, 1988, 88, 177 038.
15. RODDEWIG G., HENSEL H. — Arzneimittel forschung., 1977, 27, II, 7, 1 407.
16. TARPO M., GUJU M., CONTZ O. — Practica farmaceutică, 1982, p. 209.
17. TURNER R. — Screening methods in pharmacology, Academic Press, New York — Londra, 1965.
18. VAN HAELEN J. — J. Chromatogr., 1980, 187, 235.
19. * * * — Produse farmaceutice folosite în practica medicală, Edit. Medicală, București, 1982.

Articol intrat în redacție la 10.I.1990.

Indicele de clasificare : 615.772.35—015

SUMMARY

I. Ciulei, Elena Cristea, Denisa Mihele, Irina Predescu, Doina Albulescu, Viorica Istudor, Madelena Palade, Șt. Tămășdan — PHARMACOLOGICAL STUDIES AIMED AT IMPROVED VALORIFICATION OF SOME ANTOCYANOSIDES

Total antocyanosides, mentioned in a previous study, have been investigated, with a view to establish their pharmacological characteristics. The anti-inflammatory effects were studied with aid of three separate tests, anti-histaminic effects (one test), effects on the cardiovascular apparatus (three test), and their effects on the digestive apparatus (three tests). Finally the acute toxicity was also evaluated. The results obtained, compared with the antocyanosides from *Vaccinium myrtillus* L., as well as with rutoside, and with standard substances (including : phenylbutazone, promethazine, papaverine and quinine), for each of the tests that were applied showed the following : a) antocyanosides from *Vaccinium myrtillus, Amarpha fruticosa,* and *Rubus fruticosus* have the highest antiinflammatory activity ; b) total antocyanosides from *Amorpha fruticosa, Crataegus sp., Rubus fruticosus,* and *Vaccinium myrtillus* reduce moderately the effects of histamine, as compared with promethazine ; c) the extracts that have been studied do not influence the secretory or the motor activity of the digestive apparatus ; d) autocyanosides from *Brassica oleraceea* var. rubra had marked protective effects on the myocardial tissue intoxicated with aconitine, strophantine or calcium ions given intravenously e) acute toxicity of these products is very low.

РЕЗЮМЕ

И. Чюлей, Елена Кристя, Дениса Михеле, Ирина Предеску, Доина Албулеску, Виорика Истудор, Маделена Паладе, Ш. Тэмэшдан — ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВВИДУ УПОТРЕБЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ АНТОЦИАНОЗИДОВ

Исследовались все антоцианозиды упомянутые в предыдущей работе ввиду определения его фармаколлогического профиля. Для этого исследовались антивоспалительный (три проверки) и антигистаминый (три проверки) эффекты, влияние на сердечнососудистом тракте (три проверки) и влияние на пищеварительном тракте (три проверки), а также и острая токсичность.

Полученные результаты сравнительно с содержанием антоцианозидов фруктов *Вакциниум муртиллус* Л., с рутозидом и образцыми веществами (фенилбутазона, прометазина, папаверина и кинидина) для всякой применяемои проверки привели к следующим выводам:

а) антоцианозиды из *Вакциниум муртиллус, Аморпха фруктикоса* и *Рубус фруктикосус* имеют самую антивоспалительную деятельностью;

б) всего антоцианозидов из *Аморпха фруктикоса, Кратаегус сп., Рубус фрутикосус* и *Вакциниум муртиллус* понижают эффект гистамины сравнительно с прометазиной;

в) исследованные экстракты не влияют секреторную или моторную деятельностью пищеварительного тракта;

г) антоцианозиды из *Брассика клерацеа вар. рубра* имели выразительные защитные эффекты над интоксикации с аконитином, строфантином или ионами кальция (внутривено) миокарда;

д) острая токсичность этих продуктов очень малая.

REFERAT

EFICACITATEA ŞI TOLERANŢA CICLETANINEI LA HIPERTENSIVI ÎN VÎRSTĂ, **A. Bodak, Th. Gavardin, M. Salom, Th. Tarrade, F. Forette, P. Jungers,** Therapie, 1989, 44, 2, 101—106

Cicletanina (preparatul Tenstaten) este un derivat de furopiridină, activă prin influenţa asupra sintezei de prostaciclină. Indicaţia majoră a substanţei este în tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale şi îndeosebi la persoane în vîrstă.

Farmacocinetic, cilcetanina se caracterizează printr-o bună absorbţie după administrare orală, o semiviaţă plasmatică de 6—8 ore, o fixare pe proteinele plasmatice de 93% cu eliminare renală lentă. La bătrîni atît absorbţia cît şi excreţia sînt mai puţin rapide fără a apare fenomenul de acumulare.

Cicletanina are efect asupra sintezei şi eliminării prostaciclinei la nivelul endoteliului şi al celulelor musculare netede din artere, scăzînd simultan şi calciul ionizat intracitoplasmatic şi antrenînd o diminuare a rezistenţei vasculare periferice şi o scădere progresivă şi moderată a tensiunii arteriale. Substanţa are şi acţiune saluretică dar la doze de 10 ori mai mari decît cele antihipertensive.

La persoane peste 60 de ani tratamentul cu cicletanină a condus la scăderi semnificative ale valorilor tensiunii arteriale (maximă şi minimă) după 3 luni de utilizare. Nu s-au semnalat efecte adverse de tipul hipotensiunii posturale sau scăderi mari tensionale diurne ori nocturne. Doza cea mai favorabilă pentru hipertensivi în vîrstă este de 50 mg/zi.

Elena Cristea

Studii chimice vizînd obținerea unor antocianozide terapeutic valorificabile

I. Ciulei, Doina Albulescu, Viorica Istudor, Madelena Palade, Irina Predescu, Veronica Nacea

Facultatea de Stomatologie și Farmacie, București

REZUMAT *Cercetări complexe efectuate în ultimii ani au condus la obținerea unor antocianozide dintr-o serie de produse vegetale indigene ca: florile de* Althaea rosea L., *fructele de* Ampelopsis quinquefolia L., *inflorescențele fructificate de* Amorphe fruticosa L., *frunze de* Brassica oleracea var. rubra L., *flori și fructe de* Crataegus monogyna Jacq., *fructe de* Ligustrum vulgare L., *flori de* Malva silvestris L., *fructe de* Prunus spinosa L., *fructe de* Ribes nigrum L., *fructe de* Rubus fruticosus L., *flori de* Salvia splendens *Ker-Gawl., fructe de* Sambucus ebulus L.,

S-au stabilit metodologii de extracție și purificare. Se determinări cantitative, de analiză și control al gradului de puritate.

S-au elaborat două forme farmaceutice: „Laringosan — pastile și „Stomagingiv" — colutoriu, destinate tratamentului unor afecțiuni ale cavității bucale și faringelui, ultimul preparat găsindu-se în rețeaua farmaceutică.

Sînt în curs de finalizare obținerea unor noi preparate farmaceutice pe bază de antociani cu utilizări în tratamentul unor tulburări cardiace și în dermatologie.

Antiocianine
Extracție
Purificare

Antocianii sînt pigmenți care determină imensa varietate coloristică a lumii vegetale. Din punct de vedere chimic au structură de 2-fenilbenzo-piriliu (1—3).

Existența lor în cantități relativ mari într-o serie de produse vegetale, absența fenomenelor secundare, toxice și mai ales evidente acțiuni terapeutice confirmate experimental și de practica medicală explică de ce această clasă de compuși naturali constituie un subiect de cercetare abordat de fitochimiști (4—11).

Studiile noastre desfășurate pe parcursul mai multor ani au vizat valorificarea unor produse vegetale indigene ca surse convenabile de antociani cu eventuale aplicații în terapeutică. În acest sens, s-au stabilit metodologii de extracție și purificare, de dozare, de analiză și control al gradului de puritate a antocianilor obținuți de noi și s-au elaborat două forme farmaceutice „Laringosan" — pastile și „Stomagingiv" — colutoriu.

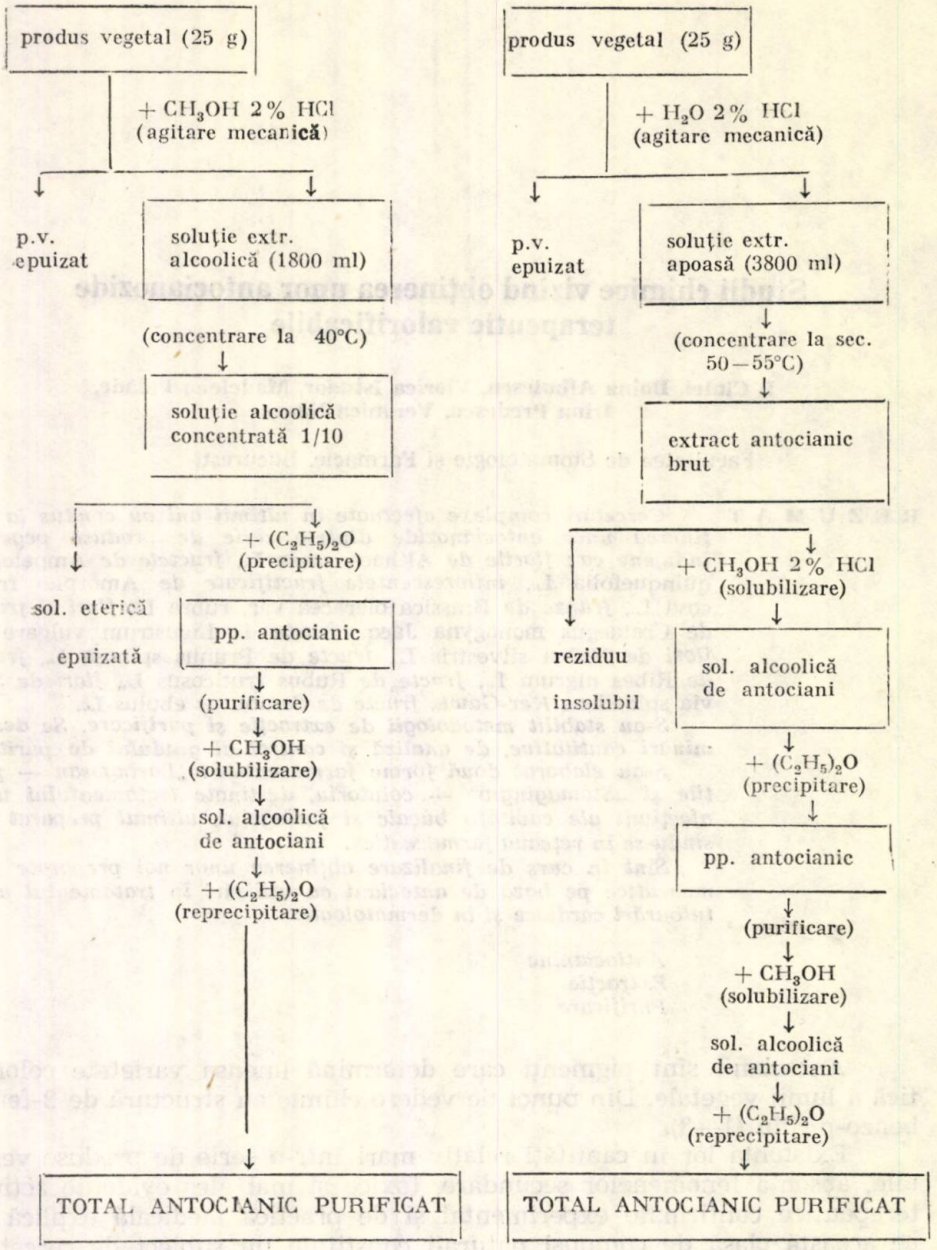


Fig. 1

Produsele vegetale care au constituit materia primă a cercetărilor întreprinse au fost : *Fl. Malvae arboreae, Fl. Malvae silvestris,* flori de *Salvia splendens* Ker Gawl., fructe de *Vaccinium myrtillus L., Ribes nigrum L., Rubus fruticosus* L., *Prunus spinosa* L., *Sambucus ebulus L., Crataegus monogyna* L., *Ampelopsis quinquefolia* Michx., *Ligustrum vulgare* L., partea aeriană de la *Amorpha fruticosa L.* și frunzele de *Brassica oleraceae var. rubra L.*

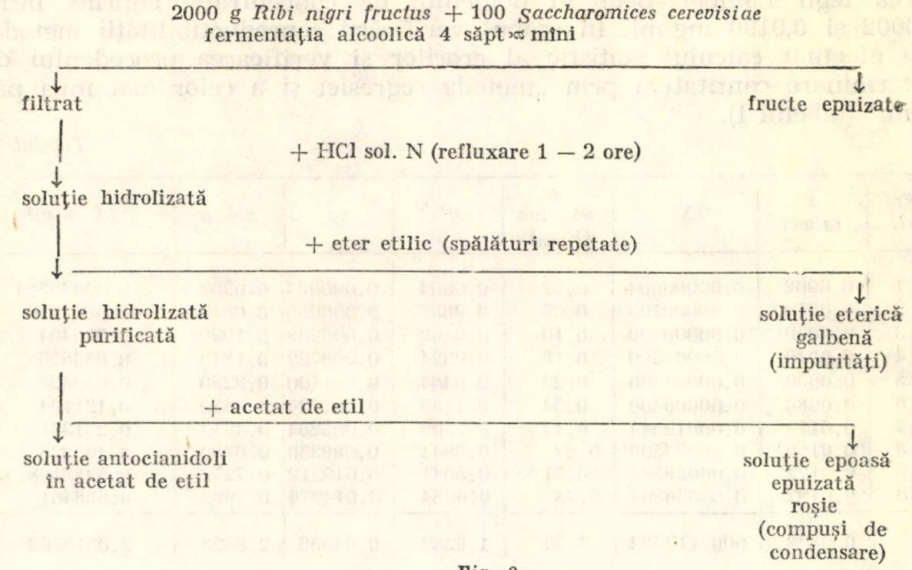


Fig. 2

Metodologia de extracție și purificare a avut ca principiu extragerea la rece prin agitare mecanică sau macerare și extragerea la cald prin refluxare, solvenții de extracție fiind apa sau alcoolul etilic, neutre sau acidulate cu HCl la pH 5—6. În condițiile refluxării și proantocianii însoțitori sînt trecuți în antociani. Purificările s-au realizat prin precipitări în eter etilic, sau utilizînd la o anumită etapă extragerea cu acetat de etil după o prealabilă hidroliză. În cazul fructelor s-a apelat, în general, la o fermentație alcoolică în vederea îndepărtării prin prelucrări ulterioare a glucidelor, operație care n-a fost necesară în cazul obținerii antocianilor din produse vegetale *flores, herba, folium* (fig. 1 și 2). La fructele de *Ribes nigrum, Rubus fruticosus,* bogate în acizi organici, extracția s-a realizat cu apă fără adaos de acizi. Cînd antocianozidele din materia primă vegetală prezentau nucleul C o-dihidroxilat, antocianidolii în stare pură s-au obținut prin transformarea lor în fenoxizi, cunoscut fiind faptul că antocianii de acest tip cu metalele bi- și trivalente în mediu acid trec în săruri, iar în mediu neutru sau ușor alcalin, prin chinonele formate conduc la complecși. Soluțiile extractive au fost lăsate în repaus un anumit interval de timp, apoi decantate și concentrate la vid la maximum 50°C, în vederea precipitării în eter etilic cînd s-a urmărit obținerea antocianilor sub formă de pulbere (stadiu avansat de puritate) sau concentrarea s-a continuat la rotavapor pînă la concentrația de extract fluid.

În condițiile de lucru aplicate de noi, conservabilitatea este asigurată pentru doi ani.

Calitatea produselor vegetale care au servit ca materie primă, cît și a produselor intermediare și finale s-a stabilit prin determinări cantitative și examene calitative. S-au utilizat metode spectrofotometrice de dozare ale antocianilor stabilindu-se dependența absorbție—timp, necesitatea păstrării mediului acid, maxima de absorbție la 665 nm și respec-

tarea legii Lambert-Beer în domeniul de concentrație cuprins între 0,0002 și 0,0190 mg/ml. În scopul verificării reproductibilității metodei s-a efectuat calculul statistic al erorilor și verificarea procedeului de determinare cantitativă prin „metoda regresiei și a celor mai mici pătrate" (tabelul I).

Tabelul I

Nr. crt.	x *(g/ml)*	X^2	y *665 nm* (E_{1cm})	y^2	xy	$x + y$	$(X + y)^2$
1	0,0002	0,00000004	0,02	0,0004	0,000004	0,0202	0,00040804
2	0,0010	0,00000100	0,06	0,0036	0,000060	0,0610	0,0037210
3	0,0020	0,00000400	0,10	0,0100	0,000200	0,1020	0,010404
4	0,0040	0,00001600	0,18	0,0324	0,000720	0,1840	0,033856
5	0,0050	0,00003500	0,22	0,0484	0,001100	0,2250	0,050625
6	0,0080	0,00006400	0,34	0,1156	0,002720	0,3480	0,121104
7	0,0112	0,00012544	0,47	0,2209	0,005264	0,4812	0,231331
8	0,0150	0,00022500	0,62	0,3944	0,009330	0,6350	0,403225
9	0,0172	0,00029584	0,71	0,5041	0,012212	0,7272	0,5288198
10	0,0192	0,00036864	0,78	0,6084	0,014976	0,7992	0,638401
	0,0828	000,112532	3,50	1,9282	0,04556	2,8828	2,0315368

$\bar{x} = 0,0082$ $\bar{y} = 0,350$ $\alpha = 0$ $\varepsilon(x + y)^2 = 2,0315532$

$\sigma_x = 0,001815$ $\sigma_y = 0,0236$ $m_1 = 1,01$ $\varepsilon x^2 = 0,0112532$

$R = 0,9975$ $m_2 = 1,02$ $\varepsilon y^2 = 1,92800$

$x = 0,7668y - 0,0074$ $\varepsilon 2xy = 0,092300$

$y = 1,2977 \times + 0,0101$ 2,0315532

Coeficientul de corelație R apropiat de unitate a confirmat dependența liniară dintre extincție și concentrația de antociani ca și exactitatea metodei de determinare spectrofotometrică instituită de noi (12, 13)

Examenele calitative s-au realizat prin separări cromatografice bidimensionale pe hîrtie Whatman 2 în diverse sisteme de solvenți sau prin cromatografie în strat subțire de silicagel G Merck în două sisteme de solvenți care ne-au dat cele mai bune rezultate (butanol-acid acetic-apă 4 ; 1 ; 5 și metil-etil-cetonă-acetat de etil-acid formic-apă 3 ; 5 ; 1 ; 1). Spectrele cromatografice comparate cu datele din literatură au confirmat prezența celor trei tipuri de antocianidol (pelargonidol, cianidol, delfinidol) în produsele vegetale studiate ca și în totalurile antocianozidice izolate din acestea (14). Analizele spectrale în vizibil, UV și IR au adus un plus de date în caracterizarea antocianilor obținuți.

Finalizarea cercetărilor noastre a constat în realizarea a două forme farmaceutice — pastile de Laringosan și colutoriul Stomagingiv, care pe baza avizului de fabricație eliberat de Ministerul Sănătății au intrat în microproducția facultății de Farmacie din București.

Laringosan-ul, conceput după modelul preparatului Allenburys-Basel Elveția numai în ceea ce privește constituenții de bază, antocianozidele din *Ribes nigrum,* conține vitaminele A și C. Principiile active sînt înglobate într-un excipient format dintr-un amestec de masă gelatinoasă și gel de amidon. Preparatul își găsește aplicații în tratamentul unor afecțiuni O.R.L., faringite, laringite, glosite, unele disfonii, stomatite, gingivite.

Stomagingivul, medicament original destinat uzului stomatologic, conține alături de extract antocianozidic, acetat de hidrocortizonă, sulfat de neomicină, riboflavină și anestezină. Prin efectul său antiinflamator, analgezic, cicatrizant și tonic capilar la nivelul mucoasei bucale și gingivale este indicat în tratamentul gingivitelor cronice, aftelor, paradontopatiilor, stomatitelor cronice și ulcerelor necrotice. Preparat pînă de curînd în cantități care asigurau necesarul pentru Oficiul farmaceutic nr. 1, în momentul de față, conform avizului Comisiei medicamentului, medicamentul va intra în microproducția facultății de Farmacie București în cantități care să satisfacă cerințele oficiilor farmaceutice din întreaga țară.

BIBLIOGRAFIE

1. BODEA C. — Biochimie vegetală, I/II, 871, Edit. Academiei, București, 1965.
2. NENIȚESCU C. P. — Chimie organică, vol. II, p. 667, Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1968
3. RIBEREAOU GAYON P. — Les composés phenoliques des végètaux, p. 149, Dunond, Paris, 1968.
4. ALBULESCU DOINA, CÎRLIG ADRIANA, TUDOR LENUȚA — Farmacia, 1978, 26, 2.
5. CONSTANTINESCU E., ISTUDOR VIORICA, BUDA L., FORSTNER S. — Farmacia, 1970, 12, 729
6. PÎSLĂRAȘU NADEJDA, DIHORU GH., SORESCU GH. — Farmacia, 1973, 9, 523
7. DETRE Z., JELLINEK H., MISKULIN M., ROBERT A. M. — Clin. Physiol. Biochem., 1986, 4, 143—149
8. ORZECHOWSKI G. — Planta Med., 1962, 4, 403
9. ZARAGOZA F., IGLESIAS I., BENEDI J. — Arch. Farmacol. Toxicol., 1985, 11, 183
10. SERANILOS FDEZ M. G., ZARAGOZA F., ALVAREZ P. — An. Real. Acad. Farm., 1983, 49, 79—90
11. GIBB CELIA, GLOVER VIVITE, SANDLER M. — Lancet, 1986, 794, 5.
12. BATUNER L. M., POZIN M. E. — Metode matematice în tehnică, p. 484, Edit. Tehnică, București, 1956.
13. STEINBACH M. — Prelucrarea statistică în medicină și biologie, p. 233, Edit. Academiei, București, 1961
14. WAGNER H., BLADT S., ZGAINSKI E. M. — Plant Drug Analysis — A thin layer cromatography atlas, Springer, Berlin, 1984.

Articol intrat în redacție la 10.I.1990

Indicele de clasificare : 615.772.35—014.2

SUMMARY

I. Ciulei, Doina Albulescu, Viorica Istudor, Madelena Palade, Irina Predescu, Veronica Nacea — CHEMICAL STUDIES FOR OBTAINING ANTOCYANOSIDES WITH THERAPEUTIC EFFECTS

Complex studies carried out in the last years have resulted in the obtention of antocyanosides from a series of local vegetal products, such as : flowers from *Althaea rosea* L., fruits from *Ampelopsis quinquacfolia* L., fructified inflorescences from *Amorpha fruticosa* L., leafs from *Brassica oleraceaeo* var. rubra L., flowers and fruits from *Crataegus monogyna* Jacq., flowers from *Malva silvestris* L., fruits from *Prunus spinosa* L., fruits from *Ribes nigrum* L., fruits from *Rubus fruticosus*, L., flowers from *Salvia splendens* Ker-Gawl, and fruits from *Sambacus ebulus* L. Extraction methodologies have been established, as well as for purifi-

cation, quantitative analysis, analysis and control of purity. Two pharmaceutical forms have been prepared : „Laringosan" (tablets), and „Stomatogingiv" — a colutory, for the treatment of affections of the buccal cavity and of the pharynx. The colutory can be obtained from pharmacies. New pharmaceutical preparations will colutory can be obtained from pharmacies. New pharmaceutical preparations will shortly be obtained, based on antocyans, that will be used in the treatment of certain cardiac disturbances, and in dermatology.

РЕЗЮМЕ

И. Чюлеи, Доина Албулеску, Виорика Истудор, Маделена Паладе, Ирина Предеску, Вероника Ачя — ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ АНТОЦИАНОЗИДОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ ПРИМЕНЯЕМЫЕ

Комплексные осуществленные исследования и последние годы привели к получению некоторых антоцианозидов ряда собственных растительных продуктов: цветы *Алтхаеа росеа* Л., фрукты *Ампелпсис кункефолиа* Л., соцветия *Аморпха фруктикоса* Л., листа *Брассика олерачеа вар. рубра* Л., *цветы и фрукты Кратаегус моногина Жаки.*, фрукты *Лигуструм вулгаре* Л., цветы *Малва силвестрис* Л., фрукты *Прунус спиноса* Л., фрукты *Рубес нигрум* Л., фрукты *Рубус фруктикосус* Л., цветы *Салвиа спеленденс* Кер-Гавл, фрукты *Самбукус ебулус* Л.

Определились методологии добычи и очищения, количественные определения, анализа и контроля степени чистоты.

Разработались два фармацевтические формы: ,,Ларингосан'' — таблетки и ,,Стомагингив'' — колуторий, для лечения некоторых заболеваний полости рта и пищевода, последний находится в апетеках.

Находится в ходе финализации получение новых фармацевтических препаратов на основе антоцианов с применениями в лечении некоторых сердечных растройств и в дерматологию.

REFERAT

CERCETAREA EFECTELOR CAVINTON-ULUI LA DIABETICII ÎN VÎRSTĂ, **J. Boda, K. Karsay, L. Czako, S. Fugi, A. Kovacs, I. Koncz, P. A. Maczko,** Ther. Hung., 1989, 37, 3, 176—179

Preparatul Cavinton (Gedeon-Richter, RPU) conţine 5 mg de apovincamină sau vinpocetină fiind prezentat sub formă de comprimate şi fiole. Substanţa are acţiune vasodilatatoare cerebrală, ameliorează circulaţia şi oxigenarea la nivelul creierului cu influenţă favorabilă asupra modificărilor psihice şi neurologice din scleroză, traumatisme sau alte tulburări cerebrale.

La un lot de 23 de bolnavi diabetici cu vîrsta medie de 67 de ani (57—75) se determină în afară de controlul periodic al glicemiei şi al unor constante biochimice performanţele intelectuale prin testul Raven.

Rezultatele după 3 luni de tratament au evidenţiat îmbunătăţirea funcţiilor mentale, ameliorarea simptomelor neurologice şi lipsa de influenţă asupra glucozei serice, lipidemiei şi colesterolemiei.

Autorii recomandă folosirea acestei medicaţii la diabeticii în vîrstă cu tulburări nervoase.

Elena Cristea

Corelaţii între modul de formulare, toleranţa biologică locală şi stabilitatea colirului cu clorhidrat de Propranolol 1%

Iuliana Popovici [1], V. Dorneanu [1], Maria Stan [1], Anişoara Hrişcu [1], Maria Vasilescu [1], Elena Acostioaie [2], Virginia Munteanu [3], Alina Cojan [3], Luiza Marin [3]

REZUMAT

Propranololul, medicament beta-adrenolitic este indicat cu bune rezultate în tratamentul glaucomului simplu, sub formă de soluţie oftalmică în concentraţii de 1—2%.

În cercetarea întreprinsă s-au formulat picături pentru ochi conţinînd clorhidrat de propranolol 1%. S-au folosit următorii solvenţi-sisteme tampon: solventul pentru colire din F.R. IX, soluţiile tampon fosfat disodic-fosfat monosodic cu pH=6,5; acid acetic-acetat de sodiu pH=5—6; acid citric-citrat de sodiu pH=6,2; acid boric-borax pH=6,2; acid citric-fosfat disodic pH=5,5 în prezenţa clorurii de sodiu ca izotonizant şi a fenoseptului drept conservant.

Din cercetările efectuate s-a constatat că soluţia oftalmică cu clorhidrat de propranolol 1% în solvent tampon fosfat disodic-fosfat monosodic, cu pH=6,5, pe lîngă o bună stabilitate fizico-chimică, prezintă şi o bună toleranţă la nivelul zonei oculare.

Colire
Propranololum hydrochloricum

Propranololul (DL-1-izopropilamino-3-(1-naftil-(1)-oxi)-propanol-(2)-clorhidrat este indicat, începînd cu anul 1970, în tratamentul glaucomului simplu, sub formă de colir în concentraţii de 1—2% (1, 2, 3). Fiind un medicament beta-adrenolitic, el blochează beta-receptorii corpului dur, micşorează secreţia apoasă, micşorînd în acelaşi timp cantitatea de ioni de sodiu, conducînd la scăderea presiunii intraoculare (presiunea normală a lichidului lacrimal este cuprinsă între valorile 16—26 mmHg; o presiune mai mare determină glaucomul), facilitînd scurgerea lichidului lacrimal în canalul Schlemm (4).

Formularea unui colir cu propranolol ridică probleme datorită fotosensibilităţii şi acţiunii iritante a substanţei, ceea ce impune utilizarea clorurii de sodiu ca izotonizant, a unui sistem tampon adecvat, cît şi stabilirea termenului de valabilitate (5—8).

[1] Facultatea de Stomatologie şi Farmacie Iaşi
[2] Oficiul Farmaceutic Iaşi
[3] Oficiul Farmaceutic Galaţi

Industria noastră de medicamente produce „PROPRANOLOL CLORHIDRAT COLIR“ (Biofarm-București), cu următoarea formulă :

Propranolol clorhidrat	1 g
Acid boric	2 g
Borax	0,005 g
Nipagin	0,15 g
Nipasol	0,03 g
Apă pînă la	100 g

care prezintă „usturimi în momentul aplicării soluției“, specificare înscrisă în prospectul medicamentului.

Pornind de la aceste considerente, în cercetarea întreprinsă s-au formulat o serie de colire cu clorhidrat de propranolol 1%, care au fost urmărite sub aspectul parametrilor fizico-chimici caracteristici formei

Tabelul I

Solvenți — sisteme tampon utilizate pentru colirul cu clorhidrat de Propranolol 1 %

Solvenți — Sisteme tampon/Ingrediente (g)		*pH*
1. *Solvent pentru colire* (FR. IX) (9)		
Clorura de sodiu 0,8 g		5,5—7
Soluție de fenosept 0,2%	1 g	
Apă la	100 g	
2. *Soluție pentru fosfați (11)*		
Fosfat disodic 12 H_2O	0,56 g	
Fosfat monosodic 1 H_2O	0,284 g	
Clorura de sodiu	0,5 g	6,5
Soluție fenosept 0,2%	1 g	
Apa la	100 g	
3. *Soluție tampon acetat* (10)		
Soluție acid acetic 0,2 M	4,8 ml	
Acetat de sodiu $3H_2O$	0,74 g	
Clorura de sodiu	0,5 g	5—6
Soluție fenosept 0,2%	1 g	
Apa la	100 g	
4. *Soluție tampon citrat* (10)		
Acid citric	0,15 g	
Citrat de sodiu $2H_2O$	1,258 g	6,2
Clorura de sodiu	0,5 g	
Soluție fenosept 0,2%	1 g	
Apa la	100 g	
5. *Soluție tampon acid boric — borax* (11)		
Acid boric	1,9 g	
Tetraborat de sodiu	0,15 g	6,2
Clorura de sodiu	0,5 g	
Soluție fenosept 0,2 %	1 g	
Apa la	100 g	
6. *Soluție tampon acid citric — fosfat (11)*		
I. Fosfat disodic 12 H_2O	3,5 g	
Clorura de sodiu	0,1 g	
Apa la	100 g	5,5
75 g (I) + 50 g (II)		
II. Acid citric	2,1 g	
Soluție fenosept 0,2%	1 g	
Apa la	100 g	

farmaceutice : aspect, pH, stabilitate, densitate, indice de refracție cît și al toleranței biologice locale, pe conjunctivita de cobai.

Pentru prepararea colirelor s-au utilizat următorii solvenți-sisteme tampon : solventul pentru colire prevăzut de F.R. ed. a IX-a (9), soluțiile de tampon fosfat disodic-fosfat monosodic (11), acid acetic-acetat de sodiu (10), acid citric-citrat de sodiu (10), acid boric-borax (11), acid citric-fosfat disodic (11), care au pH-ul cuprins între valorile : 5—7, după cum se observă din tabelul I.

În prezența și absența acestor soluții tampon s-au realizat o serie de colire, a căror valoare a pH-ului variază de la 3,77 la 6,93 (tabelul II).

Tabelul II

pH-ul colirelor cu clorhidrat de propanolol 1 % în funcție de solventul sistem tampon utilizat

Formula	*pH*
Colir fără izotonizant și tampon	3,77
Colir fără tampon	4,03
Colir cu tampon fosfat	6,62
Colir cu tampon acetat	6,93
Colir cu tampon citrat	5,61
Colir cu tampon acid boric-borax	6,21
Colir cu tampon acid citric — fosfat	4,08
Colir industrial (Biofarm)	5,00

Tabelul III

Formule de colire cu clorhidrat de propanolol 1 %

Componente (g)	*Formula*					
	M	*1*	*2*	*3*	*4*	*Colir Biofarm*
Clorhidrat de propranolol	1	1	1	1	1	1
Clorura de sodiu	0,8	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Soluție fenosept 0,2% (9)	1	1	1	1	1	1
Soluție tampon fosfat pH = 6,5 (11)	—	La 100	—	—	—	—
Soluție tampon acetat pH= 5—6 (10)	—	—	La 100	—	—	—
Soluție tampon citrat pH = 6,2 (10)	—	—	—	La 100	—	—
Soluție tampon acid citric-fosfat disodic pH = 5,5 (9)	—	—	—	—	La 100	—
Acid boric	—	—	—	—	—	1,9
Tetraborat de sodiu	—	—	—	—	—	0,15
Apa	La 100	—	—	—	—	La 100

În formulările ulterioare luate în studiu s-au ales numai colirele cu clorhidrat de propranolol 1% care au valorile pH-ului cuprinse între 6 și 7 (pH optim de stabilitate), comparativ cu colirul industrial, ce are pH=5,00.

În tabelul III sînt prezentate formulele de colir cu clorhidrat de propranolol 1%. În toate aceste formule de colire s-a folosit ca izotonizant clorura de sodiu, iar pentru asigurarea sterilității preparatelor oftalmice s-a utilizat soluție de fenosept 0,001%. Tiomersalul 0,02% nu este indicat pentru prepararea colirului cu clorhidrat de propranolol, deoarece soluția oftalmică devine tulbure și irită puternic ochiul, iar în timpul păstrării se înnegrește (6).

Caracteristicile soluțiilor oftalmice cu clorhidrat de propranolol 1% studiate sînt prezentate în tabelul IV.

Tabelul IV

Caracteristicile colirelor cu clorhidrat de propranolol 1%

Formula	*pH*		*Indice de refracție*	*Densitate*
	Inițial	*1 an*		
1	6,62	6,50	1,3370	1,0102
2	6,93	5,44	1,3361	1,00607
3	5,61	5,69	1,3369	1,00846
4	6,21	6,10	1,3376	1,01409
Propranolol clorhidrat Colir 1% Biofarm Șarja 03870884—3 Valabil 1—4—1989	pH = 5,00		1,3373	1,00974

Valorile pH-ului colirelor sînt cuprinse între 5,61 și 6,93 la preparare și după 1 an de conservare apar diferențe nesemnificative.

Indicele de refracție al colirelor prezintă valori cuprinse între 1,3361—1,3376, fiind apropiate de valoarea indicelui de refracție a lichidului lacrimal.

Densitatea colirelor este în jurul valorii de 1.

În vederea stabilirii toleranței la nivelul zonei oculare a colirelor cu clorhidrat de propranolol 1% s-a efectuat testul de iritație oculară pe conjunctiva de cobai, test propus de Ballan-Tyne B. și Swanston D. W. (12).

Rezultatele obținute sînt redate în tabelul V.

Se constată că cea mai bună toleranță locală o prezintă colirul cu clorhidrat de propranolol 1% care are ca solvent tamponul fostfat disodic-fosfat monosodic, cu pH=6,50 la care numărul de răspunsuri iritante este de 0,5 / 10, celelalte colire au valori mai crescute de 3 / 10, 4 /10 și respectiv 5 / 10, dar mult inferioare colirului industrial realizat de Biofarm-București, care este puternic iritant, avînd scorul de 9,5 / 10.

Tabelul V

Testul de toleranță pe conjunctiva de cobai al colirelor cu clorhidrat de propranolol 1% și martori

Formula de colir (conform tabelului III)	*Scor Ballantyne și Swanston (11)*
1	0,5/10
2	5,5/10
3	3/10
4	4/10
Propranolol clorhidrat colir „Biofarm" Șarja : 03870884 — 3	9,5/10
Solvent pentru colire F.R. IX	4/10
Soluție izotonică de clorură de sodiu	0/10

Formula de colir preparată cu tampon fosfat disodic-fosfat monosodic și pH=6,5 a fost studiată sub aspectul stabilității clorhidratului de propranolol pe timp de 1 an.

Determinarea cantitativă a clorhidratului de propranolol s-a efectuat prin metoda spectrofotometrică în UV (1).

Modul de lucru : 1,0000 g colir se aduce cantitativ cu soluție de tampon fosfat disodic-fosfat monosodic (11) într-un balon cotat de 100 ml ; din soluția obținută se iau probe de 5 ml care se introduc într-un balon cotat de 50 ml, se completează cu soluție tampon fosfat la semn. Absorbanța soluției se determină la lungimea de undă de 290 nm, cuva de 1 cm, față de soluția tampon fosfat ca martor. Rezultatele determinărilor sînt prezentate în tabelul VI.

Tabelul VI

Determinarea spectrofotometrică a clorhidratului de propranolol din colir

Proba analizată (colir formula 1)	*Conținutul în clorhidrat de propranolol g%*			*Limite admise F.R. IX*
	La preparare	*6 luni*	*1 an*	
1	1,035	1,037	1,034	0,95 1,05
2	0,988	0,988	0,987	
3	1,044	1,048	1,045	

Se constată că rezultatele obținute se încadrează în limitele admise și în același timp se observă și o bună stabilitate a clorhidratului de propranolol timp de 1 an.

În concluzie, din cercetările efectuate s-a constatat că soluția oftalmică cu clorhidrat de propranolol 1%, în solvent tampon fosfat disodic-fosfat monosodic, cu pH=6,5, pe lîngă o bună stabilitate fizico-chimică pe timp de 1 an, prezintă și o bună toleranță la nivelul zonei oculare și propunem ca această formulă să înlocuiască colirul industrial realizat de Biofarm.

BIBLIOGRAFIE

1. LIST P. H., HÖRHAMMER L. — Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, vol. VI, Verlag, Berlin-Heidelberg, New York, 1979
2. OHSTRON A. — Acta Ophthalmol., 1973, 51, 639
3. DOBRESCU D. — Farmacoterapie, Edit. Medicală, București, 1981
4. HAVENER W. H. — Ocular Pharmacology, ed. a III-a, C.V. Mosby Co., Saint-Louis, 1974
5. STĂNESCU V., SAVOPOL EM. — Incompatibilități medicamentoase, Edit. Medicală, București, 1980
6. SANTUS MARIA, KACKMAREK F., STRAUSS KRYSTYNA — Farmacia Polska, 1983, 39, 85—87
7. RICHARDS C. W., KUEBITZ K. Y. — Am. J. Hosp. Pharm., 1986, 43, 1 421—1 422
8. VINCENTE M. T. DOMINGUEZ G. A., SANCHEZ M. Y. — S.T.P. Pharma, 1985, I, 962—966
9. * * * — Farmacopeea Română, ed. a IX-a, Edit. Medicală, București, 1976
10. MANTA I., CUCUIANU M., BENGA G., HODÂRNĂU A. — Metode biochimice în laboratorul clinic, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1976
11. GAFIȚANU ELIZA, POPOVICI IULIANA, BRAHA STERIANA, MATEI IOANA — Tehnică farmaceutică, lucrări practice, partea a II-a, Litografia I.M.F., Iași, 1982
12. BALLANTYNE B., SWANSTON D. W. — Acta Pharm. Toxicol., 1973, 32, 266

Articol intrat în redacție la 10.I. 1990

Indicele de clasificare : 615.71—014.172 : 617.7

SUMMARY

Iuliana Popovici, V. Dorneanu, Maria Stan, Anișoara Hrișcu, Maria Vasilescu, Elena Acostioaie, Virginia Mungeanu, Alina Cojan, Luiza Marin — CORRELATIONS BETWEEN FORMULATION, LOCAL BIOLOGICAL TOLERANCE AND STABILITY OF COLYRS WITH 1% PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE

Propranolol, a beta-adrenolytic drugs, is indicated, with good results in the treatment of simple glaucoma. It is applied as an ophtalmic solution, at a concentration of 1—2%. In the present study eye drops have been prepared, containing propranolol hydrochloride at a concentration of 1%. The following solvents-buffer systems were used : the solvent for colyrs mentioned in the Romanian Pharmacopea (IX-th Edition), buffer solutions containinng disodium phosphate and monosodium phosphate with a pH of 6.5 ; acetic acid — sodium acetate, with a pH=5.6 ; citric acid — sodium citrate, with a pH=5.5 added with sodium chloride for maintaining isotonicity, and phenosept for maintaining the sterility of the solution. The study showed that the ophtalmic solution of 1% propranolol hydrochloride, in a solvent-buffer containing a mixture of monosodium, and disodium phosphate, with a pH=6.5, besides good physico-chemical stability is also well tolerated when applied to the eye.

РЕЗЮМЕ

Юлиана Попович, В. Дорняну, Мариа Стан, Аницоара Хришку, Мариа Василеску, Елена Акостиоаие, Вирджиния Мунтяну, Алина Кожан, Луиза Марин — КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ СПОСОБОМ ФОРМУЛИРОВКИ, МЕСТНОМ БИОЛОГИЧЕСКОМ ДОПУСКЕ И СТАБИЛЬНОСТИ КОЛИРА С ХЛОРГИДРАТОМ ПРОПРАНОЛОЛА, 1%

Пропанолол, бета-адренолитическое лекарство рекомендован с хорошими результатами в лечении простого глаукома, в виде офтальмического раствора в концентрацию 1—2%.

В осуществленном исследовании формулировались глазные капли содержанием хлоргидрата пропранолола 1%. Использовались следующие растворители-тампоные системы: растворитель для колиров из Ф.Р. IX, Тампоные растворы двуосновный фосфорнокислый натрий — мононатрийфосфат с pH = 6,5; уксусная кислота — уксуснокислый натрий pH = 5—6; лимоная кислота — лимоннокислый натрий pH = 6,2; борная кислота — бура pH = 6,2; лимоная кислота — двуосновный фосфорнокислый натрий pH = 5,5 при наличии хлористого натрия как изотонизирующий и феносепта как консервант.

Из осуществленных исследований обнаружилось что офтальмический раствор с хлоргидратом пропранолола 1% в тампоном растворителе двуосновного фосфорнокислого натрия— мононатрийфосфата, с pH = 6,5 кроме хорошей физико-химической устоичивости представляет и хорошый допуск на уровне глазной области.

Fire Ant Carbohydrate Phagostimulants : Laboratory and Practical Studies

Robert K. Vander Meer *,Emanuel Merdinger **

The fire ant, *Solenopsis invicta* was accidently imported into the United States in the 1930's from South America. Since then it has infested nine southern states and Puerto Rico (approximately 150 million hectares) (1). It has the potential to spread into Arizona, California, Oregon and Washington : however, the deserts of Texas and stringent quarantine measures currently hold it in chek (2).

Mature fire ant colonies contain up to 250 000 workers and 120 colonies may infest each hectare. The ant is considered a pest for medical and agricultural reasons (3). The highly aggressive workers have a potent sting and the injected venom has a wide variety of physiological effects, the most severe of which is hypersensitivity (4). The stings are painful and may curtail people's outdoor activities.

Fire ant workers attack a wide variety of crops including soybeans, potatoes, corn, citrus, and okra. They feed on germinating seeds in corn and soybeans fields, thus decreasing crop yield (3). This kind of demage previously went unnoticed because all activity was underground. However, in okra the demage done by ants is visibly evident. The worker ants macerate the sepal area of the flower and presumably feed on the plant fluids. Severely attacked flowers may produce deformed fruit or no fruit.

We report here the results of carbohydrate phagostimulant tests, as well as okra and soybean carbohydrate analyses that help explain the observed fire ant attacks on these plants.

MATERIALS AND METHODS

Source of Colonies. Laboratory colonies of *S. invicta* were reared from newly mated queens collected near Gainsville, Florida using standardized procedures (5).

Carbohydrate Phagostimulant Bioassay. The bioassay was similar to one already decribed (6), except Whatman Phase Separator (hydrophobic) filter paper squares (2×2 cm) were used to present the aqueous test carbohydrates to the ant.

* United States Departament of Agriculture Agricultural Research Service
** Departament of Biochemistry University of Florida

All carbohydrates tested (from Sigma Chemical Company, St. Louis, Missoury or Calbiochem, La Jolla, California) were prepared as one percent (W/V) aqueous solutions. Samples (100 uL) were applied to the center of the phase separator filter paper squares and then randomly placed around ten symmetrical locations on the tray floor of the laboratory colony.

The bioassay was evaluated by counting the number of ants feeding at the droplet every 10 minutes for a total of 60 minutes. The results for the six time periods were added and the total used to calculate the ranking. A water control and sucrose standard was included in each test. The test samples were ranked by setting the water response at zero and the sucroseresponse at 100. The ranking was calculated as follows :

Response (sample) — Response (H_2O)×100

Response (sucrose) — Response (H_2O)

The mean and standard error for five replicates were calculated for each sample.

Bioassay for Okra Sepal Fractionation. The bioassay was similar to one already described (5), except the number of ants within the treated area was recorded every half hour for a total of three hours. The results for each fraction, control, and standard were totaled and the percent response calculated for each. The mean response and standard deviation were calculated for the five replicates. The standard was the precursor to the tested fractions and the solvent was the control.

Okra Sepal Fractionation. The sepal area of okra flowers was sliced several places with a razor blade while on the plant and the whole flower collected 10 minutes later. Samples were frozen until used. Just prior to use the flower petals were removed and the sepal and part of the stem homogenized in a Waring blender with 60% aqueous ethanol. The extraction was repeated five time. The residue was extracted three times with chloroform. The combined aqueous alcohol extract was vacuum evaporated until an aqueous solution remained. This solution was extracted three times with chloroform to remove lipids. The aqueous (A) and combined chloroform (B) extracts were bioassay. The active aqueous extract (A) was further fractionated by passing an aliquot through a column of Dowex 50X-8 strongly acidic resin. Neutral and acidic components (D) were eluted with water, then amino acids and other compounds were eluted with 4N NH_4OH. An additional fraction (E) was abtained by eluting the column with methanol. All fractions were reduced to the volume of the active precursor (in this case aqueous fraction A). All fraction were tested in the bioassay. An aliquot of the active neutral-acidic fraction (D) was passed through a bosic Sephadex-25 ion exhange resin, which on elution with water retained acidic compounds (F) and allowed neutral materials to pass through. One neutral fraction was collected (G), and found to be strongly positive for reducing carbohydrates.

GC Analysis of Carbohydrates. An aliquot of each sample to be analyzed was evaporated and an equal volume of Tri-Sil Z (trimethylsilylimidazole in dry pyridine, 1.5 mEq, Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois) was added. Each sample was heated at 70 C for 45 minutes with a vortex treatment at 30 minutes.

Derivatized carbohydrates were analyzed by GC on a Varian 3 700 equipped with a flame ionization detector (Varian Associates, Palo

Alto, California) and a 1,8 m×2-mm i.d. glass column packed with 3% OV-17 on 120/140 mesh Gas-Chrom (Applied Science Laboratories, State College Pennsylvania). The GC oven temperature was programmed from 100 to 250 C at 10 C/min. Qualitative and quantitative data were obtained with a Varian Vista 401 data processor. Sucrose, glucose, and fructose standards for GC analysis were purchased from Calbiochem and Sigma Chemical Company. Quantitative data were obtained using a trehalose internal standard, and peak identification was made by direct GC comparison with silyated carbohydrate standards.

RESULTS AND DISCUSSION

Carbohydrate Phagostimulant Tests. Of nine naturally occurring monosaccharides only glucose, fructose and L-fucose had significant phagostimulant activity (fig. 1). All others had activity either indistinguishable or below that of the water control. The glucose result corresponded to the sucrose standard. The opposite enantiomers (unnatural) of the phagostimulants, glucose and fucose were inactive, as were those of mannose and arabinose (fig. 2). These data emphasize the ant's discriminatory capabilites and the lock and key concept of phagostimulant substrate/receptor site. Phagostimulant tests conductel with seven modified glucose compounds (fig. 3) further illustrated this concept. In all cases modifying the glucose molecule resulted in decreased activity. Only 2-deoxy-2-fluoro-glucose, 5-thio-glucose and glucose-1, 6, diphosphate had mean activity scores above that of the water control.

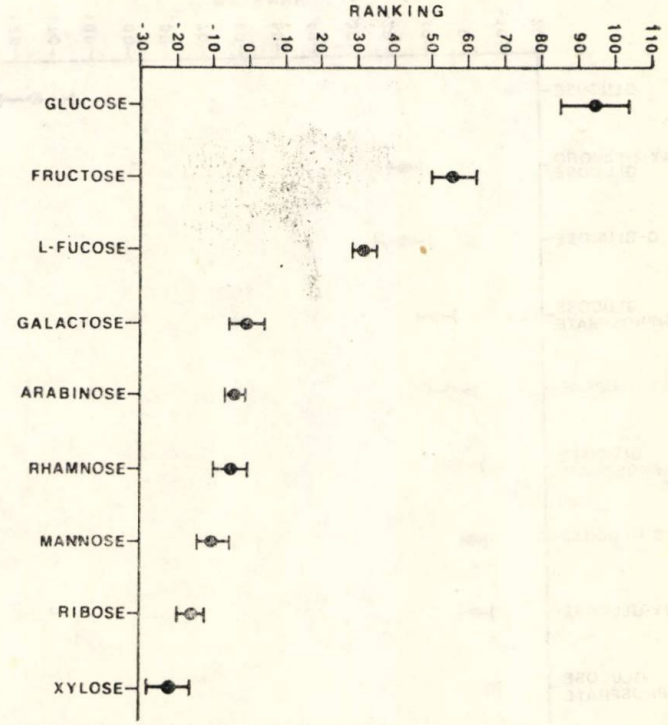


Figure 1 — Phagostimulant bioassay results for monosaccharides (Ranking based on sucrose = 100; and water=0).

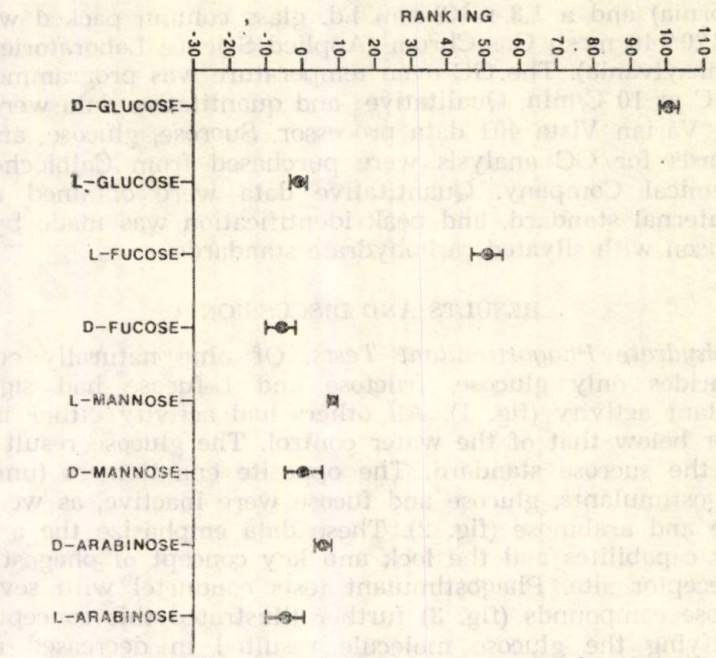


Figure 2 — Phagostimulant bioassay results for naturally occurring monosaccharides and their diasteriomers (Ranking based on sucrose = 100; and water = 0).

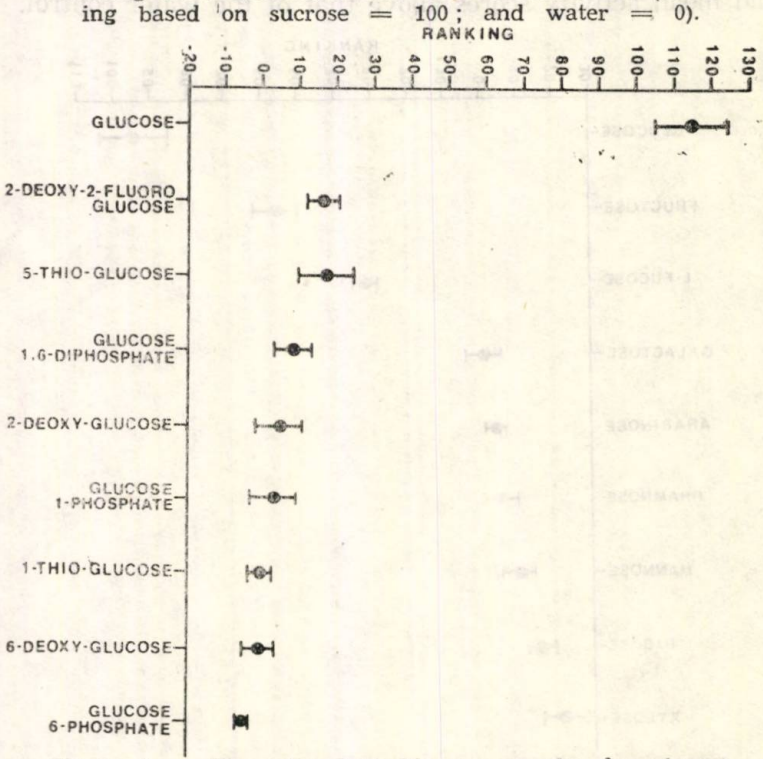


Figure 3 — Phagostimulant bioassay results for glucose and its derivatives (Ranking based on sucrose = 100; and water = 0).

Three of the seven disaccharides tested (including sucrose) had excellent phagostimulant activity (fig. 4). Maltose had activity equal to that of the sucrose standard, while turanose was only slightly below the standard. Only one trisaccharide, raffinose, was tested, and it had a good phagostimulant activity, although less than the active disaccharides.

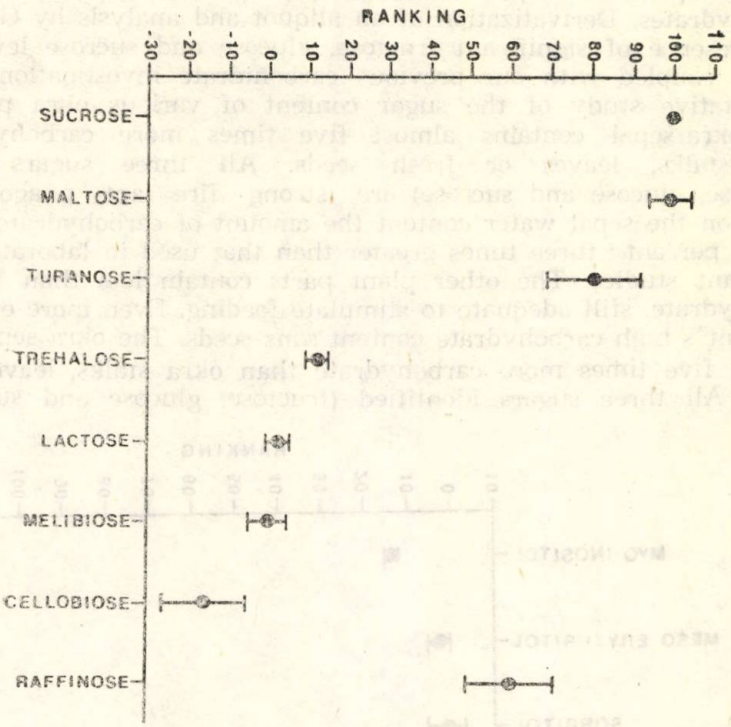


Figure 4 — Phagostimulant bioassay results for disaccharides and one trisaccharide (Ranking based on sucrose = 100; and water = 0).

Nine sugar alcohols were tested (fig. 5). Only myoinositol had greater activity than the water control. It ranked far below the phagostimulant activity of the sucrose standard (13 vs. 100).

These tests reveral that *S. invicta* can distinguish, by taste, a wide variety of carbohydrates and sugar alcohols. The carbohydrates which act as strong phagostimulants may play important roles in the ant's choice of food, especially plant sources.

Okra Phagostimulant. Fire ants macerate only the sepal area of okra flowers, but no other plant parts (3). The adult ants ingest only liquids and have a sophisticated filtration mechanism (7). Consequently they probably feed on fluids exuded from the damaged sepal. Since the ants have an equal opportunity to attack other plant parts, phagostimulants may be associated with the okra sepal. Extraction of okra sepals with 60% aqueous ethanol (A) and chloroform (B) gave polar and lipid fractions, respectively (fig. 6). Lipid fraction (B) was significantly better than the solvent control but much less active than the aqueous fraction Consequently, fraction (A) was further searated into neutral/acidic

components (D) and basic/amino acids components (C). Bioassay results clearly showed fraction (D) equivalent to the precursor fraction (A). Fraction (C) was inactive, indicating that amino acids were not phagostimulantes. Fractionation of (D) through basic sephadex 25 resin retained acidic compounds and gave neutral fraction (G). This fraction (G) had activity equivalent to parent fraction (D) and tested positive for reducing carbohydrates. Derivatization of an aliquot and analysis by GC revealed the presence of significant fructose, glucose and sucrose levels. These results coupled with our previous carbohidrate investigations led to a quantitative study of the sugar content of various okra plant parts. The okra sepal contains almost five times more carbohydrate than okra stalks, leaves or fresh seeds. All three sugars identified (fructose, glucose and sucrose) are strong fire ant phagostimulants. Based on the sepal water content the amount of carbohydrate is greater than 3 percent : three times greater than that used in laboratory phagostimulant studies. The other plant parts contain less than 1.0 percent carbohydrate, still adequate to stimulate feeding. Even more enigmatic is the fruit's high carbohydrate content sans seeds. The okra sepal contains almost five times more carbohydrate than okra stalks, leaves or fresh seeds. All three sugars identified (fructose, glucose and sucrose) are

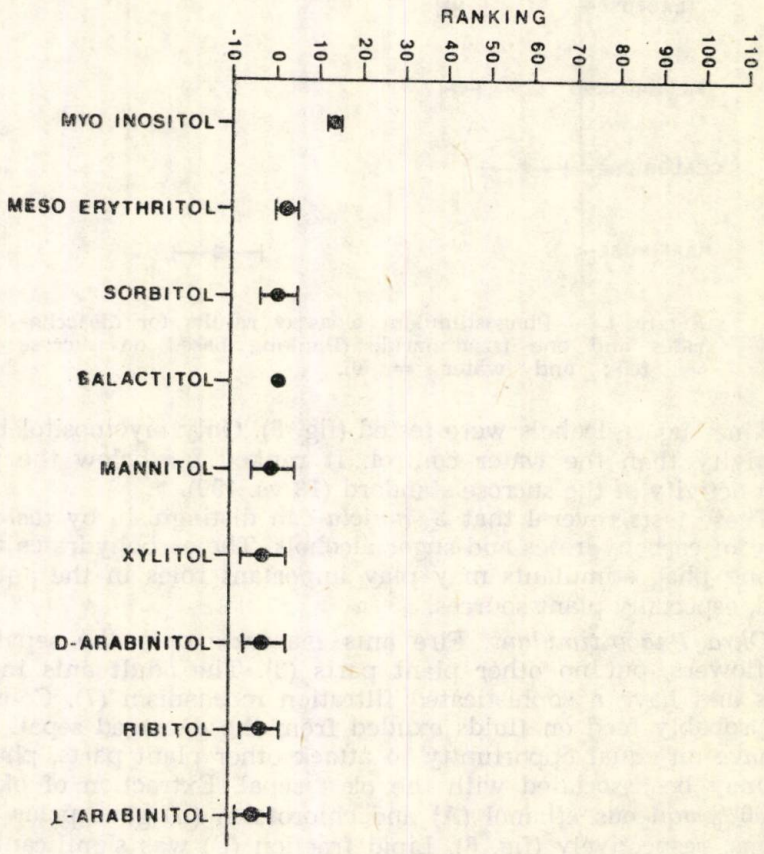


Figure 5 — Phagostimulant bioassay results for several sugar alcohols (Ranking based on sucrose = 100 ; and water = 0).

strong fire ant phagostimulants. Based on the sepal water content the amount of carbohydrate is greater than 3 percent ; three times greater than that used in laboratory phagostimulant, studies. The other plant parts contain less than 1.0 percent carbohydrate, still adequate to stimulate feeding. Even more enigmatic is the fruit's high carbohydrate content sans seeds. Although the results appear contradictory, they reflect another important factor, accessibility. The ants cannot get at the carbohydrates in the tough stalk, leaves or fruit, but the soft sepal is easily macerated. The sepal has high amounts of carbohydrates due tot nectaries. Many plant species have extrafloral nectaries, which attract ants and/or other insect (8). The ants benefit from the easily obtained carbohydrates, and the plant benefits by the negative influence ants have on potential herbivores (9). In spite of the damage done to the sepal, the fruit and seeds do develop ; however, the deformed fruit no longer has commercial value.

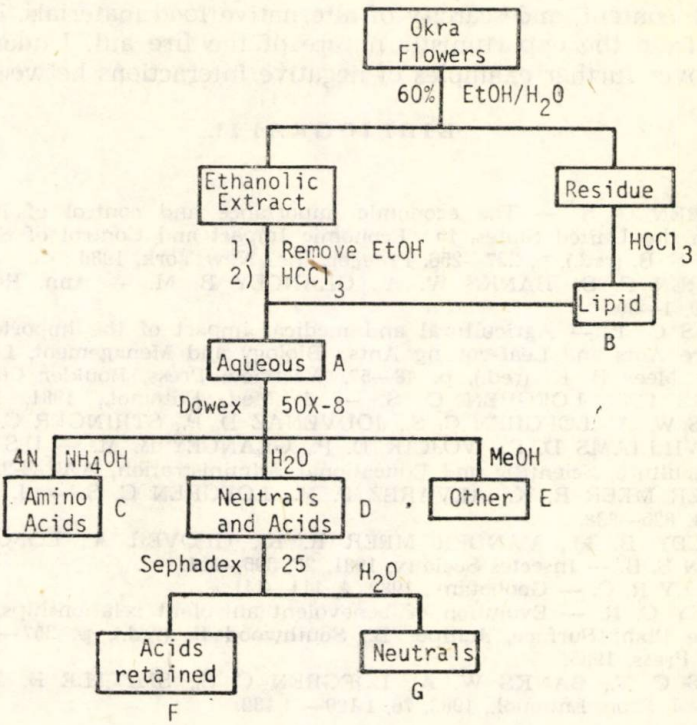


Figure 6 — Flow diagram for the isolation of a fire ant phagostimulant from okra.

Soybeans. Fire ants significatly reduce the yield of soybeans, a major crop in the southern United States (10). The ants damaged germinating seeds ; once thes plants developed a few leaves the ants had no apparent effect on subsequent growth, although radio tracer studies revealed that the ants do feed on the growing plant (10). The net result was a significant decrease in the number of plants per row. Based on our previous work with carbohydrate phagostimulants and okra, we investigated the sugar content of soybeans sprouts and mature plant parts.

The results show that sprouts contain more phagostimulant carbohydrates than roots, stems, or leaves from mature plants. As discovered with okra, all plant parts do have significant amounts of carbohydrates ; however, roots, stems and leaves are much more difficult to penetrante than soft tender sprouts. In addition, field preparation for soybean planting eliminctes much of the previously existing food material, including insects and other plants. Consequently, the opportunistic fire ant takes advantage of soft tissued sprouts to maintain itself until insect fauna population levels increase.

We have demonstrated that several common plant carbohydrates stimulate fire ants to feed, and that these materials may play a role in host selection. Okra flowers have extrafloral nectaries around the sepal area, which induce feeding and recruitment by fire ant workers. The feeding action damages the sepal and results in deformed fruit which, although not detrimental to the plant ruins their commercial appearance. The ants attack soybean sprouts because of their soft tissue, high carbohydrate content, and scarcity of alternative food materials. Both examples illustrate the opportunistic nature of the fire ant. Undoubtedly we will discover further examples of negative interactions between man and fire ants.

BIBLIOGRAFIE

1. LOFGREN C. S. — The economic importance and control of imported fire ants in the United States, în : Economic Impact and Control of Social Insects, Vinson S. B. (red.), p. 227—256, Praeger, Inc., New York, 1986
2. LOFGREN C. S., BANKS W. A., GLANCEY B. M. — Ann. Rev. Entomol., 1975, 20, 1—30.
3. ADAMS C. T. — Agricultural and medical impact of the imported fire ants., în : Fire Ants and Leaf-cutting Ants : Biology and Menagement, Lofgren C. S., Vander Meer R. K. (red.), p. 48—57, Westview Press, Boulder Colorado, 1986.
4. ADAMS C.T., LOFGREN C. S. — J. Med. Entomol., 1981, 18, 378—382.
5. BANKS W. A., LOFGREN C. S., JOUVENAZ D. P., STRINGER C. E., BISHOP P.M., WILLIAMS D. F., WOJCIK D. P., GLANCEY B. M. — U.S. Department of Agriculture, Scientific and Educational Administration, AAT-S-21, 1—9, 1981.
6. VANDER MEER R. K., ALVAREZ F. M., LOFGREN C. S. — J. Chem. Ecol., 1988, 14, 825—838.
7. GLANCEY B. M., VANDER MEER R. K., GLOVER A., LOFGREN C. S., VINSON S. B. — Insectes Sociaux, 1981, 28, 395—401.
8. BUCKLEY R. C. — Geobotany, 1982, 4, 111—141.
9. HUXLEY C. R. — Evolution of benevolent ant-plant relationships, în : Insects and the Plant Surface, Juniper B., Southwood R. (red.), p. 257—282, Edward Arnold Press, 1985.
10. ADAMS C. T., BANKS W. A., LOFGREN C. S., SMITTLE B. J., HARLAR D. P. — J. Econ. Entomol., 1983, 76, 1 129— 1 132.

Articol intrat în redacţie la 19.X.1989.

Indicele de clasificare : 63 : 616—022.912.32

REZUMAT

Robert K. Vander Meer, Emanuel Merdinger — HIDRAŢII DE CARBON, FAGOSTIMULENŢI AI FURNICII DE FOC ; STUDII DE LABORATOR ŞI PRACTICE

Furnica de foc era considerată în trecut o mare mîncătoare de petrol. Astăzi s-a stabilit că ea necesită o hrană diversificată, incluzînd hidraţi de carbon. Printr-un screening cuprinzător asupra a numeroşi hidraţi de carbon s-a constatat că doar un număr limitat au un efect fagostimulant (adică determină fur-

nicile să se hrănească). Între aceste substanțe se numără și monozaharide (glucoza, fructoza, l-fucoza) și dizaharide (sucroza, maltoza și furanoza). Prin modificarea glucozei foarte active s-a obținut dispariția efectelor fagostimulante : s-a conchis că activitatea respectivă este foarte sensibilă la structura moleculei. Astfel autorii au putut înțelege mai bine de ce furnica de foc atacă doar anumite tipuri de plante. Anumite părți ale florilor de bame sînt atacate de ele, ceea ce duce la deformarea fructelor. Analiza chimică a hidraților de carbon din diferite părți ale plantei a demonstrat că furnica de foc atacă acele părți ale plantei care conțin o cantitate de hidrați de carbon de cinci ori mai mare decît alte părți.

РЕЗЮМЕ

Роберт К. Вандер Меер, Емануел Мердингер — ГИДРАТЫ УГЛЕРОДА ФАГОСТИМУЛЕНТЫ ОГНЕВОГО МУРАВЕЯ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В прошлом считалось что огневые муравая кормились нефтью и сегодня узнавается что они требуют разнообразное кормление, включая углеролистые гидраты. Осуществление скреенинга на большом числе улеродистых гидратов привело к утверждению что только часть проверяемых имеют фагостимулирующее действие для огневых муравей (провоцирую кормится). Они содержит моносахариды глюккозы, фруктозу и Л-фруктозу, и дисахариды сукрозы, малтозы и туранозы. Всякое изменение в структуре сильно активнои глюккозы привело к отсутствии фагостимулирования, так что деятельность очень чуствительное к форме молекулы. Это разрешило нам понимать почему огневые муравя нападают на некоторые уражая. Чашелистники цветов бамии атакированы огневыми муравями, что приводит к деформацию фрукта. Химический анализ гидратов углерода в разных частеи растения показывал что они содержили приблизительно пять раз количество гидратов углерода фагостимулирующие.

REFERATE

EFECTELE VASODILATATOARE ALE UNUI NOU DERIVAT DE 1,4 DIHIDROPIRIDINĂ, COMPARATIV CU NIFEDIPINA, **D. Pruneau, F. Roy, N. L. Brown**, Therapie, 1989, 44, 3, 203—208

Sinteza substanțelor derivate de la 1-4 dihidropiridină a condus la obținerea de medicamente deosebit de valoroase pentru terapia bolilor aparatului cardiovascular.

Din grupa blocantelor transportului ionilor de calciu nifedipina este mult folosită în afecțiuni cardiace, ca și nisoldipina, iar nicardipina sau nimodipina au o mare specificitate ca vasodilatatoare cerebrale. Pentru alte substanțe cum sînt : amlodipina, benidipina și lacidipina s-a stabilit un efect de întîrziere a intrării ionilor de calciu de lungă durată atît în testările făcute *in vivo* cît și *in vitro*.

Autorii testează efectele farmacodinamice ale unui nou compus denumit convențional LF 2 0254, compus care blochează intrarea calciului în mușchiul neted vascular, ca urmare a unui influx redus în canalele lente ale ionilor respectivi, iar asupra miocardului efectul este mai slab decît cel produs de nifedipin sau verapamil.

În concluzie, derivatul nou de 1, 4 dihidropiridină prin efectul vasodilatator intens și de lungă durată pare mai avantajos decît alte substanțe înrudite cum sînt : lacidipina, benidipina, oxodipina sau amlodipina.

Elena Cristea

EFECTUL PROTECTOR AL UNEI FRACȚIUNI FLAVONICE PURIFICATE ASUPRA TULBURĂRILOR DATE DE APARIȚIA RADICALILOR LIBERI DE OXIGEN, **M. Lonchampt, B. Guardiola, N. Sicot, N. Bertrand, L. Pedrix, J. Duhault**, Arzneimittel forschung, 1989, 39, II, 8, 882—885

Apariția de radicali liberi de oxigen activ este implicată în multe stări patologice cum sînt inflamațiile, ateroscleroză, carcinogeneză, ischemie cere-

brală sau cardiacă, ulcerații ale mucoaselor gastrică sau duodenală, opacifieri ale cristalinului, îmbătrînirea diferitelor organe.

Plecînd de la aceste date, numeroși autori se preocupă de găsirea de substanțe capabile să intervină în formarea și neutralizarea acestor produse endogene atît de dăunătoare organismului uman. Știindu-se că o serie de derivați flavonici au proprietăți antiinflamatorii și pentru ei s-a mai pus în evidență și o influență asupra radicalilor liberi, s-a realizat o asociere de diosmină 90% și hesperidină 10%, respectiv de două fracțiuni flavonoidice aduse la un grad avansat de purificare.

Preparatul aflat sub formă de comprimate (Daflon Franța) cercetat *in vitro* și *in vivo* s-a dovedit activ asupra radicalilor liberi de oxigen apăruți în timpul fagocitozei sau în cursul dezvoltării diabetului experimental prin injectarea de aloxan.

Efectul protector al asocierii de flavone explică diversele proprietăți farmacologice ale preparatului respectiv, cum sînt scăderea permeabilității capilarelor indusă prin iradiere, injectare de antigeni nespecifici sau aplicare de cloroform, dar și acțiunea antiinflamatoare și antiedematoasă.

Elena Cristea

Farmacocinetica şi biodisponibilitatea oxazepamului la subiecţi sănătoşi şi la bolnavi cu insuficienţă hepatică

Doina Cosman, S. E. Leucuţa

Institutul de Medicină şi Farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT *Studiul farmacocinetic al biodisponibilităţii produselor Oxazepam (Terapia) şi Adumbran (Boehringer) arată că acestea sînt bioechivalente în privinţa mărimii absorbţiei oxazepamului în circulaţia sistemică. Viteza de absorbţie a oxazepamului este mai mică la produsul Oxazepam în comparaţie cu produsul Adumbran, dar diferenţele constatate nu prezintă semnificaţie clinică.*

Farmacocinetica oxazepamului este asemănătoare la subiecţii cu insuficienţă hepatică şi la cei sănătoşi. S-a constatat o anumită întîrziere în viteza de eliminare a oxazepamului la subiecţii cu insuficienţă hepatică, dar aceasta nu reclamă o ajustare a posologiei în comparaţie cu subiecţii sănătoşi.

Produsul farmaceutic Oxazepam (Terapia) posedă calităţi farmacocinetice corespunzătoare unei terapii medicamentoase raţionale ca sedativ şi anxiolitic.

Oxazepam
Farmacocinetică
Insuficienţă hepatică

Oxazepamul, derivat de 3-hidroxi-1, 4-benzodiazepină, este utilizat în terapie pentru proprietăţile sale sedative, hepatice şi axiolitice. Farmacocinetica oxazepamului a fost studiată la voluntari sănătoşi sau pacienţi cu diferite afecţiuni, în scopul optimizării terapiei medicamentoase (1—6). Substanţa medicamentoasă are o solubilitate mică în apă. Această proprietate reprezintă unul din factorii fizico-chimici cei mai importanţi care pot influenţa semnificativ cedarea substanţei medicamentoase din forma farmaceutică de administrare şi totodată absorbţia sa în circulaţia sistemică.

Datorită substituentului 3-hidroxi, oxazepamul suferă conjugarea cu acidul glucuronic, rezultînd un compus solubil în apă, polar, inactiv farmacologic care se excretă în urină prin filtrare glumerulară. Acest mecanism al transformării metabolice reprezintă practic calea majoră de eliminare a oxazepamului din organism. În această cercetare ne-am propus studiul farmacocineticii substanţei medicamentoase după administrarea unor doze unice din comprimate pe cale orală la subiecţi umani

voluntari. Studiul a urmărit și evaluarea biodisponibilității oxazepamului din comprimatele indigene Oxazepam (Terapia) în comparație cu un sortiment echivalent chimic, de import : Adumbran (Boehringer). Ne-am propus de asemenea studiul parametrilor farmacocinetici ai oxazepamului din comprimate la pacienți cu insuficiență hepatică (7).

MATERIAL ȘI METODĂ

Produsele farmaceutice testate. S-au folosit comprimate Oxazepam 10 mg (Terapia, Cluj-Napoca) și Adumbran 10 mg (Boehringer).

Subiecții și protocolul clinic

Cercetările s-au efectuat pe 14 subiecți împărțiți în două loturi (tabelul I). Subiecții nu au primit alte medicamente benzodiazepinice în ultimele 2 săptămîni și nici un alt medicament cu 3 zile înaintea tratamentelor. Fiecare subiect, din fiecare lot, a primit o doză unică oral de 10 mg oxazepam, din fiecare din cele două forme farmaceutice testate. Intervalul dintre cele două tratamente a fost de o săptămînă. Administrarea medicamentelor s-a făcut dimineața, *à jeun*, la 12 ore de la ultima masă, cu 150 ml apă. Subiecților nu li s-a permis să mănînce timp de 3 ore de la administrarea dozei.

Tabelul I

Caracteristicile subiecților care au participat în studiu

Subiect nr.	*Subiecți sănătoși*			*Subiecți cu insuficiență hepatică*		
	Vîrsta	*Sex*	*Greutate (kilocorp)*	*Vîrsta*	*Sex*	*Greutate (kilocorp)*
1	28	M	70	40	M	52
2	34	M	56	38	M	58
3	25	M	62	43	M	61
4	29	M	85	39	M	53
5	35	M	69	54	M	78
6	32	M	65	46	M	55
7	26	M	68	51	M	54

S-au recoltat probe de sînge din vena brațului înainte de administrare și apoi la următoarele perioade după administrarea dozei : 30′ ; 1 oră 30′ ; 2 ore ; 3 ore ; 4 ore ; 6 ore ; 8 ore ; 10 ore ; 12 ore ; 24 ore ; 48 ore.

Serul s-a preparat prin centrifugare și s-a păstrat înghețat pînă la determinarea cantitativă.

Determinarea cantitativă a oxazepamului în probe

Dozarea oxazepamului s-a făcut printr-un procedeu gaz-cromatografic cu captură de electroni. S-a folosit un aparat Carlo Erba 230 echipat cu detector termionic (comprimat de BrK) ; coloană de sticlă (2 m cu d. i. = 2 mm) umplută cu 1,5% OV-17 Chromosorb WHF 100—120 mesh. S-a folosit coloana condiționată 48 ore la 270°C ; temperatura coloanei : 250 °C ; temperatura în injector 300 °C ; debit aer 280 ml/min ; debit hidrogen 34 ml/min ; azot 35 ml/min.

Pentru extragerea oxazepamului s-au folosit 3 ml ser, care s-a agitat 15 min. cu 6 ml acetat de etil. Din faza organică s-au separat 3 ml care s-au evaporat la sec în curent de azot, la 50 °C. Reziduul s-a reluat cu 300 µl metanol, căruia i s-a adăugat 50 µg trifluoperazină ca standard intern. Recuperarea oxazepamului a fost în limitele 83%±0,55 (D.S.) : C. V.% = +0,61. Sensibilitatea metodei a fost pînă la aprox. 5 ng/ml.

Analiza farmacocinetică a datelor experimentale

Valorile concentrațiilor medicamentoase din ser în timp, s-au prelucrat prin tehnica regresiei neliniare iterative prin metoda celor mai mici pătrate folosind un program MININONLIN adaptat după programul NONLIN. Punctele experimentale s-au comparat cu valorile calculate conform ecuației (8) :

$$C = -(A + B) \cdot e^{-k_a \cdot t} + A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

Timpul de înjumătățire biologic ($t_{1/2}$) al oxazepamului s-a calculat cu formula : $t_{1/2} = \frac{0{,}693}{\beta}$, unde β = constanta vitezei de eliminare. Aria de sub curba concentrațiilor medicamentoase plasmatice în funcție de timp (ASC), de la t=0 la t=∞ s-a calculat prin metoda trapezelor pînă la ultima concentrație serică evaluată experimental, la care s-a adăugat valoarea obținută prin împărțirea acestei concentrații cu constanta vitezei de eliminare (8).

În cazul oxazepamului nu s-a putut evalua biodisponibilitatea absolută, întrucît nu există un produs care să poată fi administrat intravenos. Totuși în literatură se menționează că după administrare locală, biodisponibilitatea oxazepamului este mai mare de 90% din doză administrată (6). De aceea, noi am considerat că, practic, disponibilitatea sistemică după doza orală a oxazepamului este 100% ceea ce nu produce erori prea mari în calcularea volumului de distribuție (V_a) și a *clearence*-ului (Cl). Acești parametri s-au calculat cu formulele :

$$Clearance = \frac{\text{Doza}}{\text{ASC}} \; ; \; Vd = \frac{Clearance}{\beta}$$

Calculul parametrilor farmacocinetici s-a făcut cu ajutorul unui calculator numeric KSR 4-1000 Robotron (Germania). Simularea nivelelor medicamentoase după administrarea de doze repetate s-a făcut, conform ecuațiilor specifice, cu ajutorul aceluiași calculator (8). Compararea valorilor medii ale parametrilor farmacocinetici s-a făcut utilizînd testul t Student pentru un prag de probabilitate de 95%.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În figura 1 sînt redate curbele concentrațiilor serice ale oxazepamului la un subiect din lotul voluntarilor sănătoși, după administrarea unei doze unice oral de 10 mg sub formă de comprimate Oxazepam (Terapia) și Adumbran (Boehringer). După cum se constată, nivelele medicamentoase sînt asemănătoare, remarcîndu-se totuși o viteză de absorbție mai mare în cazul produsului de referință.

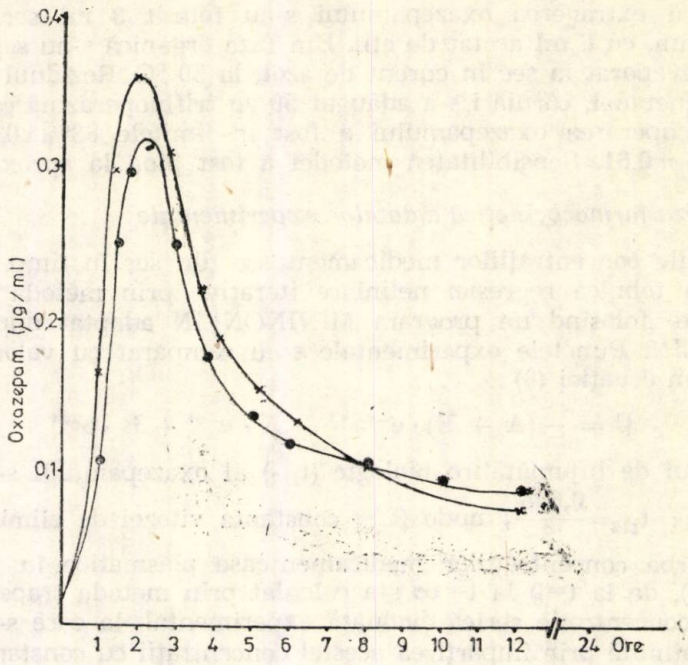


Fig. 1 — Concentrațiile serice ale oxazepamului la un subiect, după administrarea unei doze unice de 10 mg pe cale orală sub formă de comprimate Oxazepam (O) și Adumbran (x).

Valorile experimentale ale concentrațiilor serice ale oxazepamului după administrarea unor doze unice de 10 mg pe cale orală sub formă de comprimate din cele două sortimente cercetate s-au analizat farmacocinetic conform unui model bicompartimentat. În tabelul II sînt redate valorile calculate ale parametrilor farmacocinetici ai oxazepamului pentru fiecare subiect în parte din lotul voluntarilor sănătoși.

În tabelul III sînt redate valorile medii ale parametrilor farmacocinetici ai oxazepamului la voluntari sănătoși, după administrarea unor doze unice de 10 mg pe cale orală sub formă de comprimate Oxazepam (Terapia) și Adumbran (Boehringer), precum și semnificația statistică a diferențelor.

Se constată că biodisponibilitatea celor două sortimente este egală, așa cum reiese din valorile ariilor de sub curba concentrațiilor serice în funcție de timp, între care nu există diferențe semnificative statistic. Se constată însă că în cazul produsului de referință, viteza de absorbție este mai mare, așa cum rezultă din valorile constantei de absorbție (ka) care sînt mai mari la produsul Adumbran în comparație cu Oxazepamul, diferențele constatate fiind semnificative statistic. Rezultatele asemănătoare s-au obținut și în alte studii asupra biodisponibilității produselor Oxazepam și Adumbran (4, 5). O consecință a acestui fapt poate fi observată în cazul administrării de doze repetate, cînd în cazul produsului cu viteză de absorbție mai mare a oxazepamului, se vor realiza concentrații serice mai înalte.

În figura 2 sînt redate nivelele concentrațiilor serice ale oxazepamului, calculate la un calculator numeric pentru diferite ore ale zilei, după administrarea unor doze repetate cu 3 administrări pe zi. Calculul s-a făcut pe baza parametrilor farmacocinetici obținuți anterior, după administrarea unor doze unice oral din produsele Oxazepam și respectiv Adumbran. Se constată că acumularea durează cca 4—5 zile, pînă la instalarea stării de echilibru, și că în cazul Adumbranului se obțin în timpul necesar instalării platoului valori superioare celor realizate cu Oxazepamul.

Tabelul II

Valorile individuale comparative ale parametrilor farmacocinetici ai oxazepamului după administrarea de Oxazepam (Terapia) și Adumbran (Boehringer) în doză unică e 10 mg pe cale orală la subiecți sănătoși

Preparatul farmaceutic	Parametrii farmacocinetici	*Subiecții*						
		1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*
Oxazepam (Terapia)	k_a(ore^{-1})	0,68	1,2	0,95	1,5	1,36	0,82	1,24
	$t_{1/2}$ (ore)	12	9	9	10	12	11	8
	ASC_0(μg · l^{-1} · oră)	2,8	2,1	2,5	4,2	2,06	2,8	2,6
	C_{max} (μg/ml)	0,219	0,189	0,297	0,285	0,102	0,260	0,187
	t_{max} (ore)	3	2,5	2	3,5	3	2,5	4
	V_d (l/kg)	0,89	1,06	0,82	0,40	1,15	0,83	0,79
	Cl (ml/min/kg)	3,57	4,76	4,0	2,38	4,85	3,57	3,84
	β (ore^{-1})	0,057	0,077	0,077	0,07	0,057	0,063	0,08
Adumbran (Boehringer)	k_a(ore^{-1})	1,89	1,29	0,99	1,28	2,68	1,86	1,55
	$t_{1/2}$ (ore)	9,4	9	8,8	11	11	12	10
	ASC_0(μg.l^{-1} · ora)	3,4	3,6	2,3	5,02	2,2	2,8	2,5
	C_{max}(μg/ml)	0,338	0,329	0,206	0,318	0,174	0,289	0,168
	t_{max}(ore)	1,5	2	2	3	0,5	2	1,5

k_a = constanta vitezei de absorbție; $t_{1/2}$ = timpul de înjumătățire biologică; ASC = aria de sub curbă; C_{max}= concentrația serică maximă; t_{max}= timpul realizării concentrației maxime; V_d = volum de distribuție ; Cl = *clearance*-ul sistemic al substanței; β = constanta vitezei de eliminare.

Tabelul III

Valorile medii (±D.S.) ale parametrilor farmacocinetici ai oxazepamului după administrarea unor doze unice de 10 mg oxazepam în două formulări diferite la subiecți sănătoși pe cale orală

Parametrul farmacocinetic	*Valoarea medie*		*Semnificația statistică a diferenței*
	Oxazepam (Terapia)	*Adumbran (Boehringer)*	
k_a (ore^{-1})	1,10 (0,093)	1,65 (0,069)	$p < 0,05$
$t_{1/2}$ (ore)	10,14 (0,11)	10,17 (0,55)	NS
ASC_0^{00} (μg · l^{-1} · ora)	2,72 (0,043)	3,11 (0,21)	NS
C_{max} (μg/l)	0,220 (0,015)	0,252 (0,028)	NS
t_{max} (ore)	2,82 (0,91)	1,90 (0,12)	NS

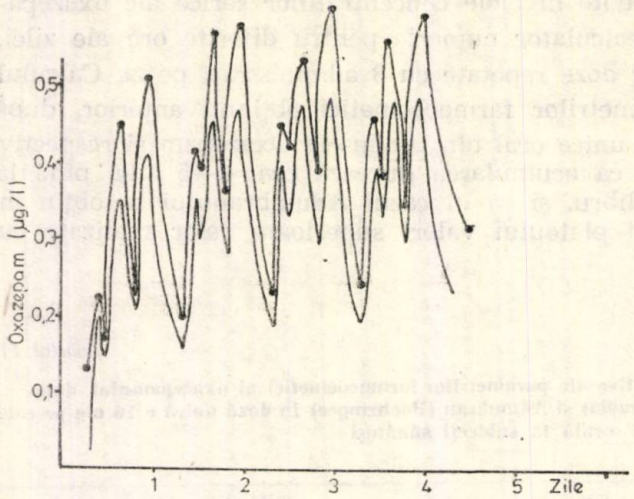


Fig. 2 — Nivelurile serice simulate prin calculator ale oxazepamului după administrarea / de doze repetate de 10 mg (la orele 8, 15 și 21) pe cale orală, sub formă de comprimate Oxazepam și Adumbran, la subiecți sănătoși.

În tabelul IV sînt redate valorile parametrilor farmacocinetici ai oxazepamului după o doză unică de 10 mg oral sub formă de comprimate Oxazepam (Terapia) la subiecți sănătoși și cu insuficiență hepatică. În tabelul V sînt redate valorile medii ale parmetrilor frmacocinetici ai oxazepamului la sănătoși și hepatici, precum și diferențele calculate, împreună cu calculul statistic al semnificației diferențelor.

Tabelul IV

Valorile individuale ale parametrilor farmacocinetici ai oxazepamului administrat în doză unică la 10 mg oral la bolnavi cu insuficiență hepatică

Parametrul farmacocinetic	*Subiecții*						
	1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*
k_a (ore^{-1})	0,9	1,06	1,3	2,6	1,8	1,2	0,9
$t_{1/2}$(ore)	20,4	12,1	17,3	13,8	10,04	9,9	11,36
ASC_0^{00}($\mu g \cdot l^{-1}$ · oră)	2,8	3,0	2,8	4,3	2,6	3,0	2,5
C_{max} (µg/l)	0,185	0,21	0,28	0,368	0,325	0,21	0,19
t_{max} (ore)	2	2	2	1,5	2	3	2
V_d (l/kg)	2,18	0,97	1,45	0,94	1,07	0,88	0,84
Cl (ml/min/kg)	3,57	3,33	3,57	2,32	3,84	3,33	4
β (ore^{-1})	0,034	0,057	0,041	0,05	0,069	0,07	0,061

Se constată că viteza de absorbție a oxazepamului, exprimată de constanta de viteză ka și de timpul de realizare a concentrației maxime, este asemănătoare la cele două loturi, diferențele nefiind semnificative statistic. Mai interesant este faptul că nici eliminarea oxazepamului nu suferă modificări semnificative. Timpul de înjumătățire biologică ($t_{1/2}$) și *clearance*-ul total al organismului (Cl) deși este valoric superior în cazul subiecților sănătoși, comparativ cu cei hepatici, diferențele nu sînt semnificative statistic.

Se constată diferențe între pacienții hepatici și voluntarii sănătoși, doar în privința mărimii biodisponibilității (ASC) și a volumului aparent de distribuție (Vd), acești parametri avînd valori mai mari la subiecții

cu insuficiență hepatică. Aceste diferențe devin nesemnificative însă după aplicarea corecției în funcție de greutatea corporală a subiecților din cele două loturi.

Valorile mai mari ale Vd s-ar putea explica și prin scăderea legării oxazepamului de proteinele plasmatice la subiecții cu insuficiență hepatică. Un fenomen similar s-a constatat de alți autori la subiecți cu insuficiență renală (6).

În concluzie, se poate spune că farmacocinetica oxazepamului la subiecți cu insuficiență hepatică este asemănătoare cu cea constatată la subiecți sănătoși. Aceste constatări concordă și cu alte observații din

Tabelul V

Valorile medii (±D.S.) ale parametrilor farmacocinetici ai oxazepamului după administrarea unor doze unice de 10 mg pe cale orală sub formă de comprimate Oxazepam (Terapia) la subiecți sănătoși precum și la subiecți cu insuficiență hepatică

Parametrul farmacocinetic	*Subiecții*		*Semnificația statistică a diferenței*
	sănătoși	*hepatici*	
k_a(ora^{-1})	1,10 (0,093)	1,14 (0,074)	NS
$t_{1/2}$ (ore)	10,14 (0,11)	12,83 (1,31)	NS
ASC^{00}(μg.l^{-1}oră)	2,72 (0,043)	3,0 (0,13)	$p < 0,05$
C_{max}(μg/l)	0,22 (0,015)	0,252 (0,022)	NS
t_{max}(ore)	2,92 (0,91)	2,07 (0,28)	NS
V_d(l/kg)	0,84 (0,015)	1,19 (0,14)	$p < 0,05$
Cl (ml/min/kg)	3,85 (0,023)	3,42 0,127)	NS
β (ore^{-1})	0,069 (0,005)	0,054 (0,005)	NS

literatură care semnalează că la subiecți cu hepatită acută virală sau cu ciroză, timpul de înjumătățire biologică a oxazepamului scade nesemnificativ (9—11).

Astfel, afecțiunile hepatice se pare că nu au o influență semnificativă asupra farmacocineticii oxazepamului. Acest fapt diferă de farmacocinetica altor benzodiazepine la care biotransformarea oxidativă se face mult mai dificil, consecințele asupra eliminării fiind însemnate. Ca urmare, în cazul administrării oxazepamului la pacienți cu insuficiență hepatică, nu este necesară o ajustare a posologiei în comparație cu subiecții sănătoși.

BIBLIOGRAFIE

1. GREENBALT D. J. — Clin. Pharmacokinet., 1981, 6, 89—106.
2. BELLANTUONO C., REGGI V., TOGNONI G., GARATTINI S. — Drugs., 1980, 19, 195—219.
3. BREIMER D. D., JOCKESMEN R., ALBERT H. H. — Arzneimittel forschung, 1980, 30, 5, 875—881.
4. LEUCUȚA S., POP R., FODOREANU L., BARNA D., DRĂGAN R. — Farmacia, 1983, 31, 3, 151—156.
5. LEUCUȚA S., POP R., FODOREANU L. — Neurol. Psih. Neurochir., 1983, 28, 2, 131—138.
6. GREENBLAT D. J., DIVOLL M., HARMATZ J. S., SHADER R. I. — J. Pharmacol. Exp. Ther., 1980, 215, 1, 86—91.
7. * * * — Contribuții la cercetarea biofarmaceutică a medicamentelor, S. E. Leucuța și colab. (sub red.), partea 49.
8. LEUCUȚA S., POP R. — Farmacocinetica, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1981.

9. SHULL J. H., WILKINSON G. R., JOHNSON R., SCKENKER S. — Ann. Intern. Med., 1976, 84, 420—425.
10. SELLERS E. M., GREENBLATT D. J., GILES H. G. şi colab. — Clin. Pharmacol. Ther., 1979, 26, 240—246.
11. WILKINSON G. R. — Acta Psychiatr. Scand., 1978, 274, suppl. 56—74.

Articol intrat în redacţie la 30.I.1989.

Indicele de clasificare : 615.782—033 : 616.61—008.64

SUMMARY

Doina Cosman, S. Leucuţa — PHARMACOKINETICS AND BIOAVAILABILITY OF OXAZEPAM IN HEALTHY SUBJECTS AND IN PATIENTS WITH MAJOR HEPATIC FAILURE

The pharmacokinetic study of the bioavailability of Oxazepam (Therapia) and Adumbran (Boehringer) demonstrated that these two preparations are biologically equivalent with regard to the absorption of oxazepam in the systemic circulation. The absorption speed of Oxazepam is somewhat lower as compared with Adumbran, but the differences are not clinically significant. The pharmacokinetics of Oxazepam are similar in subjects with hepatic failure and in healthy subjects. A certain delay was noted in the elimination speed of Oxazepam in subjects with hepatic failure, but this does not require an adjustment of the posology, as compared with healthy subjects. The medicinal drug Oxazepam has pharmacokinetics characteristics which are satisfactory for a rational sedation therapy, as well as for anxiolysis by means of medicinal drugs.

РЕЗЮМЕ

Доина Косман, С. Е. Леукуца — ФАРМАКОЦИНЕТИКА И БИОНАЛИЧНОСТЬ ОКСАЗЕПАНА К ЗДОРОВЫМ СУБЪЕКТАМ И БОЛЬНЫХ С ГЕПАТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Фармакоцинетическое исследование бионаличности продуктов Оксазепам (Терапия) и Адумбран (Боехрингер) показывает что они биоэквивалентные по величине абсорбции оксазепама в системичнои циркуляции. Скорость абсорбции оксазепама более менее при употреблении Оксазепама сравнительно с продуктом Адумбран, и обнаруженные различия не имеют клиническое значение.

Гармакоцинетика оксазепама подобная к субъектам с гепатической недостаточностью как и к здоровым. Обнаружилось опоздание в скорости удаления оксазепама к субъектам с гепатической недостаточностью, но это не вызывает пригнание посологии сравнительно с здоровыми субъектами.

Фармацевтический продукт Оксазепам (Терапия) имеет соответствующие фармакоцинетические качества для рациональнои лекарственнои терапии ка болеутоляющий и анксиолитический.

Programe pentru sisteme informatice în farmacie
Nota I — Gestiunea tehnico-economică

Ana Carata, E. Mihăescu, H. Moraru

Disciplina de Organizare farmaceutică, Facultatea de Farmacie, București

REZUMAT *S-a elaborat concepția generală a unui sistem informațional în farmacie, ale cărui obiective sînt: gestiunea stocurilor de medicamente, evidența activității tehnice și economice și o mai bună supraveghere asupra folosirii raționale, științifice a medicamentelor.*

În lucrare se prezintă schema-bloc a sistemului și concepția de implementare.

Programul poate fi utilizat în farmacia publică și în farmacia de spital. Programul este util medicului pentru prescrierea științifică a medicamentelor și, în același timp, programul este util farmacistului pentru eliberarea științifică a medicamentelor în farmacia publică.

Farmacie
Gestiune
Calculator

Introducerea unor sisteme informatice în munca farmacistului a devenit o necesitate în condițiile actuale, cînd problemele privind circulația și cunoașterea medicamentelor sînt mult mai complexe.

Calculatorul electronic trebuie să devină partenerul de lucru al farmacistului diriginte în efectuarea lucrărilor de gestiune tehnico-economică a farmaciei, în problemele de organizare și conducere farmaceutică, permițînd farmacistului diriginte să efectueze activitate directă de asistență cu medicamente (preparări, eliberări) 50% din programul său de lucru.

Totodată calculatorul electronic trebuie să devină partenerul farmacistului, în primul rînd în activitatea de eliberare a medicamentelor către populație din farmacia de circuit deschis, această colaborare, farmacis-calculator, permițînd o perfectă supraveghere asupra utilizării medicamentelor, în mod deosebit a celor eliberate fără prescripție medicală.

Pentru perioada de început în care ne aflăm, în ceea ce privește calculatorul în farmacie, considerăm că pot fi elaborate programe pentru introducerea unor sisteme informatice pentru următoarele aplicații:

1. gestiunea stocurilor de medicamente în farmacie;

2. evidența și centralizarea activităților tehnico-economice în farmacie, în vederea raportării lor periodice ;

3. supravegherea folosirii raționale, științifice, a medicmentelor în terapeutică (prescriere, eliberare).

Scopul acestor aplicații : eliberarea farmacistului din munca de evidență tehnico-operativă și economică zilnică și consumarea timpului său de muncă pentru producția de medicamente, educația sanitară a populației, probleme de organizare și conducere în farmacie, studiu individual etc.

Folosirea calculatorului electronic în gestiunea economică a farmaciei

a) Pentru această aplicație, lucrările de folosire a calculatorului încep fie la data de 1 ianuarie a anului în curs, cînd evidențele tehnico-operative sînt zero, fie după un inventar cînd, pe lîngă stocul valoric total și pe sortimente (care se înregistrează și la data de 1 ianuarie), mai trebuie înregistrate și datele privind activitatea tehnică în farmacie, efectuată în anul în curs, pînă la data inventarului respectiv (tabelul I).

Tabelul I

Activitățile zilnice care se raportează periodic de către farmacie

1. Realizări valorice din eliberarea medicamentelor și produselor tehnico-medicale.
2. Numărul rețetelor magistrale și valoarea substanțelor folosite.
3. Elaborări — număr de preparări, cantitatea (kg), număr diviziuni, Rp. magistrale convenționale din elaborări, valoarea :
— substanțe folosite
— produs rezultat
— (+) plus de elaborare
— (—) minus de elaborare
4. Eliberări prin virament (rețete gratuite)
— număr de blanchete și valoare pe medici (după coduri)
5. Număr de analize
6. Intrări de produse.

Se vor introduce mai întîi datele referitoare la :

— stoc valoric medicamente la 1.01. a.c. = ... ; stoc valoric produse T.M. = ... ; stoc valoric total = ..., după care se vor introduce stocurile valorice și cantitative, pe sortimente.

O problemă deosebit de importantă pentru asigurarea cererii de medicamente în mod continuu, este problema stabilirii cît mai exacte a stocurilor normate.

La introducerea în program a stocului cantitativ și valoric pe sortimente de produse farmaceutice, pe lîngă denumirea produsului se vor introduce stocurile normate și caracteristicile celei mai mici unități de circulație și anume : forma farmaceutică (capsule, drajeuri, soluții etc.), unitatea de măsură, concentrația de substanță activă sau număr de mililitri cînd este cazul, precum și prețul unitar.

b) După introducerea acestor date, se va trece la înregistrarea consumurilor zilnice. Această operație trebuie făcută de către casier, în momentul încasării valorii medicamentelor eliberate contra cost din farmacia de circuit deschis.

Pentru medicamentele și produsele eliberate gratuit, înregistrarea se va face după caz, fie tot de către casier, fie de un alt cadru, de la un alt terminal.

În ambele situații, se va înregistra și valoarea medicamentelor eliberate gratuit, din două motive :

1. cunoașterea stocurilor existente în orice moment ;
2. farmacistul raportează periodic (la 5 zile, 10 zile și total lunar) eliberările prin virament.

Pentru aceasta, programatorul va realiza un program prin care să cunoaștem permanent stocurile valorice și cantitative, pentru fiecare produs, dar, totodată trebuie să cunoaștem și valoarea produselor eliberate gratuit, știut fiind că un produs farmaceutic se eliberează și gratuit și contra cost.

c) La eliberările prin virament din farmacia de circuit deschis, programul elaborat va trebui să preia și codurile medicilor care prescriu medicamente gratuit, precum și unitățile medicale (cabinete medicale, dispensare, policlinici etc.) care primesc produse farmaceutice gratuit, pe bază de condici de prescripții medicale la aparat.

d) Totodată, programatorul trebuie să elaboreze astfel programul încît să se înregistreze direct de la casier numărul de rețete magistrale, valoarea lor și numărul de eliberări din produsele elaborate în farmacie și valoarea lor.

e) La sfîrșitul zilei se totalizează activitatea și se introduc datele în fișierul de evidență a activității zilnice.

Obligațiile casierului la executarea programului

1. Introduce codul categoriei din care face parte produsul eliberat (preparat magistral, elaborare, produs eliberat. gratuit etc.) ;
2. Introduce denumirea codificată a produsului eliberat și cantitatea ;
3. Încasează banii.

Ce face calculatorul ?

1. Stabilește prețurile parțiale pentru fiecare medicament, apoi prețul total și eliberează bonul la o imprimantă adaptată acestui scop ;
2. Stabilește stocul valoric și cantitativ pentru fiecare sortiment ;
3. La sfîrșitul zilei de lucru, totalizează activitatea și introduce datele în fișierele respective și anume:

a) Realizări valorice
— total din care :
— prin virament — defalcat pe medici și pe unități medicale beneficiare ;
b) Număr de rețete magistrale și valoarea lor ;
c) Număr de eliberări din elaborări ;
d) Număr de rețete magistrale convenționale din elaborări.

Pentru a cunoaște celelalte elemente privind activitatea tehnico-economică a farmaciei într-o zi de muncă și editarea rapoartelor conform fișelor 1 a — 1 e, la sfîrșitul zilei se introduc următoarele :

1. informații despre elaborări : formula, cantitatea totală în kilograme și valoarea pentru fiecare produs elaborat, plusul de elaborare, minusul de elaborare, număr de diviziuni din elaborări ;
2. număr de analize (dacă s-au efectuat) ;
3. intrări de produse (dacă au existat).

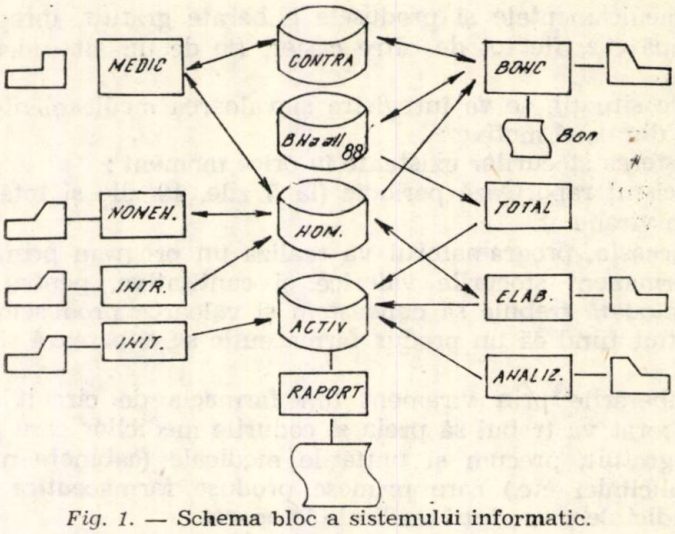


Fig. 1. — Schema bloc a sistemului informatic.

Fişa 1a

Sold valoric 31.XII an precedent — medicamente ...
— produse T.M....
— ambalaje taxabile

Plan — valoric estimativ — lunar ...

Activitatea tehnico-economică zilnică

Data	*Realiz. val. zilnice (în numerar)*	Rp. mag. *Nr.* *val.*	*Nr. elaborări*	*Nr analize*	*Eliberări virament Rp. gratuite*	
					Număr	*Valoare*
1	2	3 4	5	6	7	8

1.I.
1989
31.
Total :

Se cere : 1 — suma realizărilor pînă la o anumită dată din lună
2 — număr Rp. magistrale idem
3 — număr elaborări idem
4 — număr analize idem
5 — valoarea eliberărilor prin virament
6 —realizarea planului valoric C A. şi %) pînă la o anumită dată din lună

Plan — Realizări în numerar (col.) + valoarea viramente (01.8) raportat la planul lunar estimativ, în procente

1 — 6 — pe mai multe luni, pe un an

Fişa 1b

Activitate de elaborare

Data	*Nr. preparări*	*Cantit. kg*	*Nr. diviziuni*	*Nr Rp. mag. conv.*	*Valoare*		
					Subst. folosite	*Plus de elab.*	*Minus de elab*
1	2	3	4	5	6	7	8

1.I.
31.I.
Total :,

Se cere : totalul coloanelor, pînă la o anumită dată, pe mai multe luni sau pe un an

Fişa 1 c

Eliberări prin virament

Data	*Cod medic*	*Număr blanchete*	*Valoare*
1	2	3	4
1.I.			
31 I.			
Total:			

Se cere: 1. valoarea medicamentelor eliberate, pe coduri, la intervale de 5 sau 10 zile;
2. total valoare, pînă la o anumită dată, pe mai multe luni, pe un an

Fişa 1 d

Activitatea tehnico—economică în farmacia de spital

Stoc valoric 31.XII an precedent — medicamente
— produse T.M.
— ambalaje taxabile

Plan valoric estimativ — anual
— lunar

Data	*Preparări*			*Eliberări din:*			*Total Rp. mag. conv.*	
	Rp. mag.	*Elab.*	*Sol. st. (kg.)*	*Elab.*	*Sol. st. (Fl.)*	*Tipiz. ind.*		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.I....								
31.I....								
Total =								

Se cere: 1 — totalul pe coloane, lunar, anual sau pînă la o anumită dată;
2 — total Rp. mag. conv. (col. 8) = col. 2 + col. 3 + col. 6 $+ \frac{\text{col. 5}}{6} + \frac{\text{col. 7}}{10}$

Fişa 1e

Intrări lunare de produse

Sold anterior 31.XII — medicamente...
produse T.M....
ambalaje taxabile...

Data	*Document*	*Medicamente*	*Prod. T.M.*	*Ambalaje*	*Total*
1	2	3	4	5	6

Concepţia de implementare

Avînd în vedere posibiltăţile de dotare şi puterea de calcul necesară implementării acestui sistem informativ, s-a avut în vedere utilizarea unui microcalculator CPIM compatibil dispunînd, pe lîngă periferia stan-

dard (două unități de discuri flexibile, imprimantă matriceală), de o imprimantă specială cu hîrtie îngustă, pentru eliberarea bonurilor de casă.

Sistemul cuprinde mai multe categorii de programe realizate cu ajutorul produsului dBASE II :

programe de încărcare preliminară a fișierului nomenclator pro-

— program de încărcare preliminară a fișierului nomenclator pro- alte informații de start (NOMEN, INIT) ;

— programe de înregistrare a produselor eliberate (activitatea de casierie) și editarea bonurilor (BONC) ;

— programe de însumare și editare a datelor referitoare la activitatea tehnico-economică zilnică (periodică) (TOTAL, RAPORT) :

— programe de încărcare a informațiilor despre elaborări, analize (ELAB, ANALIZ) ;

— programe de încărcare a informațiilor despre intrările de produse (INTR.) ;

— programe de încărcare (vizualizare) a contraindicațiilor, reacții adverse, echivalente, incompatibilități (MEDIC).

Pentru înregistrarea informațiilor se folosesc următoarele tipuri de rîștere :

— fișier nomenclator produse, contraindicații, reacții adverse, echivalente, incompatibilități (NOM) ;

— fișiere zilnice de înregistrare a activității de casierie (BN aa 11 zz);

— fișier descriptiv (texte) pentru explicitarea contraindicațiilor și reacțiilor adverse (CONTRA) ;

— fișier de înregistrare a activităților tehnico-economice (ACTIV).

Avantajele aplicării sistemului

— se economisește timpul farmacistului pentru stabilirea periodică a numărului de rețete magistrale și valoarea lor, a numărului de elaborări și valoarea lor și alte date raportate periodic Oficiului Farmaceutic ;

— nu mai trebuie memorate prețurile ;

— se elimină erorile subiective la calculul prețurilor ;

— se cunosc stocurile cantitative și valorice în orice moment permițînd măsuri operative de completare a stocurilor normate și de completare a notelor de comandă ;

— nota de comandă poate fi scrisă pe hîrtie la imprimantă, redîndu-se fidel stocurile existente în depozitele farmaciilor și stabilindu-se corect necesarul, ceea ce permite Serviciului de Produse Farmaceutice să repartizeze judicios medicamentele în teritoriu. Totodată se elimină foramrea stocurilor supranormative în depozitele farmaciilor

— permite înregistrarea datei cînd s-a epuizat un medicament și stabilirea necesarului pentru perioada următoare, pe baza consumului mediu zilnic real (în funcție de timpul cît a existat medicamentul în farmacie)

— permite eliminarea registrelor de copiere a Rp. magistrale, acestea putînd fi scrise la imprimantă și reținute în vederea cunoașterii rețepturii magistrale actuale.

Dificultățile actuale și condiții de aplicare

Prima condiție de aplicare a unui sistem informațional este asigurarea resurselor sistemului și anume : 1. cadre de specialitate pentru

concepția și realizarea sistemului ; 2. mijloace tehnice specifice ; 3. pregătirea cadrelor pentru exploatarea sistemului de către beneficiari.

Referitor la aplicația propusă de noi, condițiile de aplicare impun :

1. dotarea farmaciilor cu aparatură și echipament de calcul ;
2. pregătirea personalului în utilizarea acestei aparaturi ;
3. colaborarea farmaciștilor cu informaticienii ;
4. participarea și colaborarea întregului personal al farmaciei la acest sistem ;
5. asigurarea personalului specializat pentru întreținerea acestei aparaturi ;
6. aplicarea acestui sistem necesită un timp mai îndelungat pentru asigurarea tuturor condițiilor de aplicare și a resurselor.

Dificultățile actuale de aplicare sînt date de lipsa dotării farmaciilor și inexistența personalului pregătit în acest scop.

CONCLUZII

Aplicația este utilă farmacistului diriginte din farmacia de circuit deschis, dar programul poate fi adaptat și pentru farmacia de circuit închis, introducînd elemente specifice și eliminînd pe cele care nu interesează. Totodată, programul poate fi utilizat și de către medic la prescrierea medicamentelor, precum și de către farmacistul din oficină la eliberarea medicamentelor în farmacia de circuit deschis.

Pentru introducerea acestei aplicații, considerăm necesară experimentarea ei într-un număr mic de farmacii, eventual o farmacie în fiecare Oficiu Farmaceutic.

★

„Omul intrînd în simbioză cu mijloacele tehnice, unde are rolul conducător, nu trebuie să-și reducă vigilența avînd de-a face cu asemenea „jucării“ (n. n. calculatoarele electronice), care nu sînt nici inofensive nici lipsite de pericol. În spatele acestora stau puternice forțe nu numai constructive dar și distructive.“

(V. A. Zveghințev — Revoluția calculatoarelor — Forum 9/1987).

BIBLIOGRAFIE

1. BOUKAL J. — Introducerea tehnicii moderne de calcul în domeniul ocrotirii sănătății, Trad. CDM din Cesk. Zdravotnictvi 11—12/1969
2. DIAMANDI I., CRYSEEA CĂLINESCU LUCIA — Dialog cu viitorul, Știința pentru toți, nr. 290, Edit. Științifică și Enciclopedică București, 1988.
3. DIAMANDI I. — Partenerul meu de joc — calculatorul (Ghid pentru utilizarea microcalculatoarelor), RECOOP, București, 1988.
4. DRĂGĂNESCU M. — Conducere, economie, societate, în : Perfecționarea organizării și conducerii vieții economice, de stat și sociale, Edit. Politică, București, 1972.
5. RAȚIU-SUCIU C., RAȚIU-SUCIU I. — Resursele sistemelor informatice, Știința pentru toți, nr. 280, p. 137, Edit. Științifică și Enciclopedică București, 1987.
6. ULINICI ANGELA, CHIRIAC D. — Calculatoarele electronice în conducerea ocrotirii sănătății, Edit. Medicală, București, 1980.
7. VĂDUVA I., DINESCU C., SĂVULESCU B. — Modele matematice de organizare și conducerea producției, Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1974.

Articol intrat în redacție la 18.V.1989.

Indicele de clasificare : 615.338.063 : 681.177

SUMMARY

Ana Carata, E. Mihăescu, H. Moraru — PROGRAMS FOR INFORMATIONAL SYSTEMS IN PHARMACY. NOTE I — TECHNICAL — ECONOMIC PROGRAMS

A general concept was proposed, for an informational system in pharmacy, the objectives of which are the following : evidence of medicinal drug stocks, evidence of technical and economic activities, and an efficient monitoring of rational and scientific use of medicinal drugs. The block-scheme of the system in presented, and the application concept. The program can be used in public and in hospital pharmacies, and it is useful for the scientific prescription of medicinal drugs by physicians. At the same time the program is also useful to pharmacits for the scientific liberation of medicinal drugs in the public pharmacy.

РЕЗЮМЕ

Ана Карата, Е. Михэйлеску, Е. Морару — ПРОГРАМЫ ДИЯ ИНФОРМАЦИОННЫХ СИСТЕМ В ФАРМАЦЕВТИКЕ. 1 ЗАМЕТКА. ТЕХНИКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОТЧЕТНОСТЬ

Разработалась общая концепция информационной системы в фармацевтике, с следующими обьективами: отчетность запас лекарств, учет технической и экономической деятельности и более хорошое наблюдение рационального использования, и научного использивания лекарств.

В работе представлены схемы-блок системы и концепция использования.

Программа применяется в общественной фармацевтике и в фармацевтике госпиталя. Программа полезная для врача для научного предписаним лекарств, и также, программа полезная аптекарью для научной выдачи лекарств в общественном аптеке.

REFERAT

EFECTELE MEDICAMENTULUI DILAZEP ASUPRA METABOLISMULUI ACIDULUI ARAHIDONIC ÎN NEUTROFILE ŞI INTERACŢIUNILE DINTRE PLACHETELE SANGUINE ŞI NEUTROFILE, **M. Okuma, K. Kanaji, F. Ushikubi, T. Ishibashi, H. Uchino,** Arzneimittel forschung, 1989, 39, II, 8, 848—850

Dilazepul este din punct de vedere chimic : tetrahidro-1 H-1, 4-diazepin-1, 4 (5H)-dipropanol bis (3, 4, 5,-trimetoxibenzoat) condiţionat sub numele de Comelian (Kowa Shinyaku Co., Tokyo, Japonia) caracterizat prin efecte coronaro-şi cerebralo-dilatatoare dar activ ca inhibitor plachetar asupra agregării plachetare induse de diferiţi agonişti.

Autorii în studii anterioare au stabilit şi acţiunea inhibitoare asupra circulaţiei calciului ionic citoplasmatic din trombocitele umane. De aceea efectuează şi unele testări *in vitro* pentru a stabili modul de modificare a metabolismului acidului arachidonic plecînd de la suspensii de neutrofile sau de trombocite. Dilazepul acţionează ca inhibitor al metabolismului endogen al precusorului prostaglandinelor din elementele figurate ale sîngelui.

Elena Cristea

Sinteza unor azometine : para-dimetilaminobenziliden-2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli. Nota II

D. Oţeleanu, Gh. Zuchi, Maria-Agnes Dimitriu

Disciplina de industria medicamentelor, Facultatea de stomatologie şi farmacie, I.M.F. Bucureşti

REZUMAT

În urma studiului spectral în IR, UV şi vizibil a 11 compuşi din clasa para-dimetilaminobenziliden-2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli, am constatat existenţa benzilor de absorbţie caracteristice structurii propuse.

Astfel, nucleul 1,3,4-tiadiazolic substituit este reprezentat prin vibraţiile de valenţă cuprinse între 1550—1500 cm^{-1}, 1430—1370 cm^{-1}, 1280—1200 cm^{-1} şi cele de deformaţie de la 553—500 cm^{-1}. Grupa azometinică (—CH=N—) prezintă absorbţii în regiunea dublei legături, între 1690—1630 cm^{-1}, iar grupa $—N(CH_3)_2$ în poziţia para se poate caracteriza prin vibraţiile de valenţă de la 1240—1075 cm^{-1} şi 1360—1325 cm^{-1}.

În UV şi vizibil se înregistrează efecte batocrome la compuşii care conţin grupa —SH nesubstituită sau substituită cu un radical terţbutil, în comparaţie cu ceilalţi compuşi care au aiţi radicali (—CH_3, —C_2H_5, n, i—C_3H_7, n, i—C_4H_9, n, i—C_5H_{11} şi —CH_2—C_6H_5).

Acest efect batocrom se poate atribui izomeriei tiol-tionice şi efectului +is al radicalului terţbutil care măreşte densitatea electronică pe nucleul 1,3,4-tiadiazolice.

Tiaiadiazolum
Sinteză

Confirmarea structurii, dedusă prin sinteză, a clasei de compuşi prezentaţi în nota I s-a efectuat şi prin analiza spectrală în I.R., U.V. şi vizibil. Concomitent, am urmărit să aducem şi unele contribuţii la spectroscopia în I.R. şi îndeosebi U.V. şi vizibil în domeniul compuşilor 1,3,4-tiadiazolici, mai puţin studiaţi.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Spectrogramele au fost înregistrate la un spectrofotometru IR-75 (Karl Zeiss, Jena) utilizîndu-se tehnica pastilării în bromură de potasiu. Vom prezenta spectrele în I.R., în domeniul 4000—400 cm, pentru stabilirea benzilor de absorbţie mai semnificative ale unora din compuşii sintetizaţi (fig. 1, 2, 3).

În spectrogramele efectuate s-au identificat benzile de absorbție ale nucleului 1,3,4-tiadiazolic substituit, care sînt cuprinse între 1550—1500 cm^{-1}, 1430—1370 cm^{-1} și 1280—1200 cm^{-1}. Acestei structuri tiadiazolice i se pot atribui și vibrațiile de deformație situate între 553—500 cm^{-1} (1, 2).

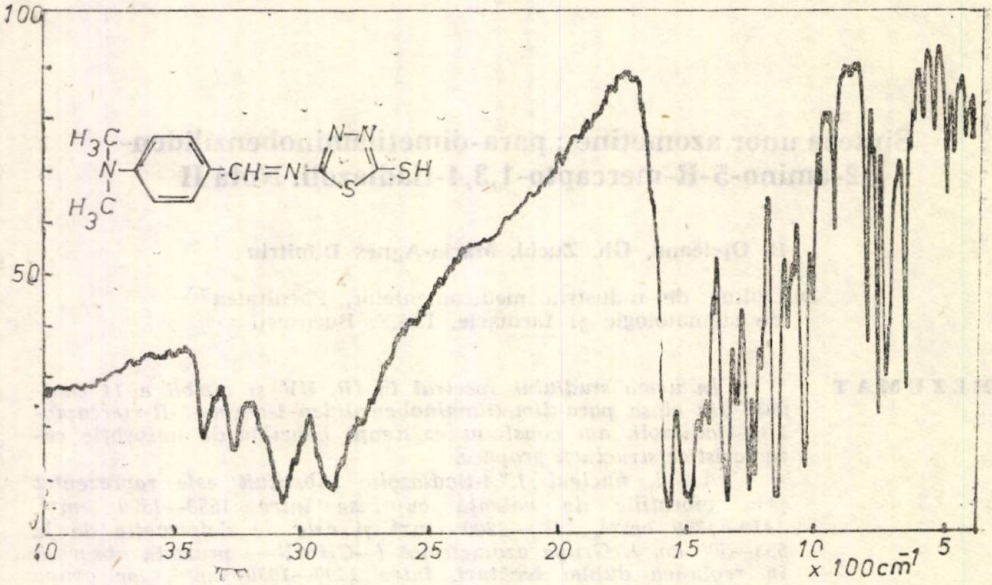


Fig. 1. — Spectrul în I.R. al compusului para-dimetilaminobenzilidеn-2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol.

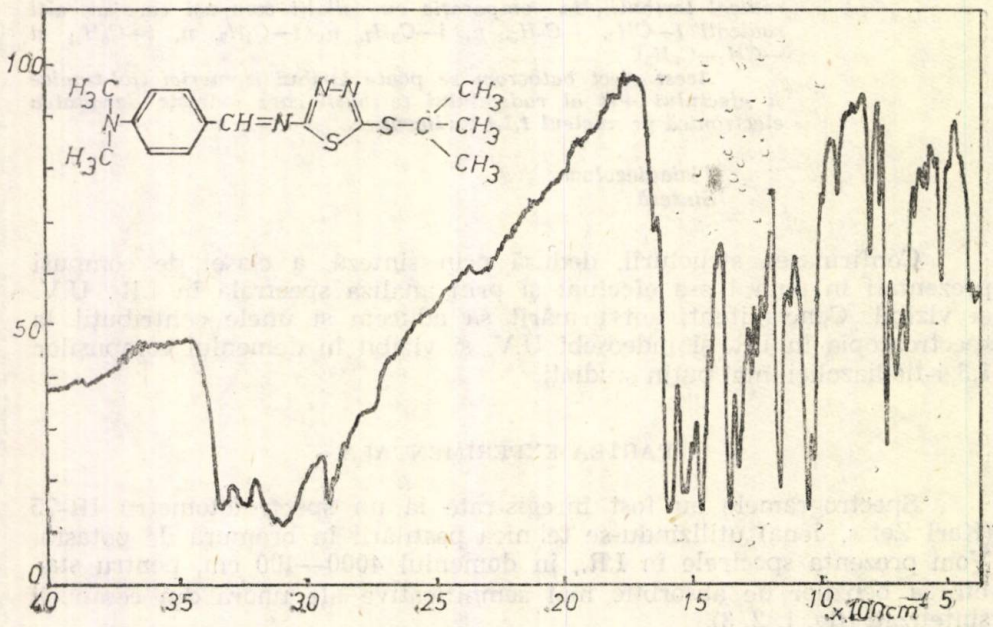


Fig. 2. — Spectrul în I.R. al compusului para-dimetilaminobenzilidеn-2-amino-5-terțbutilmercapto-1,3,4-tiadiazol.

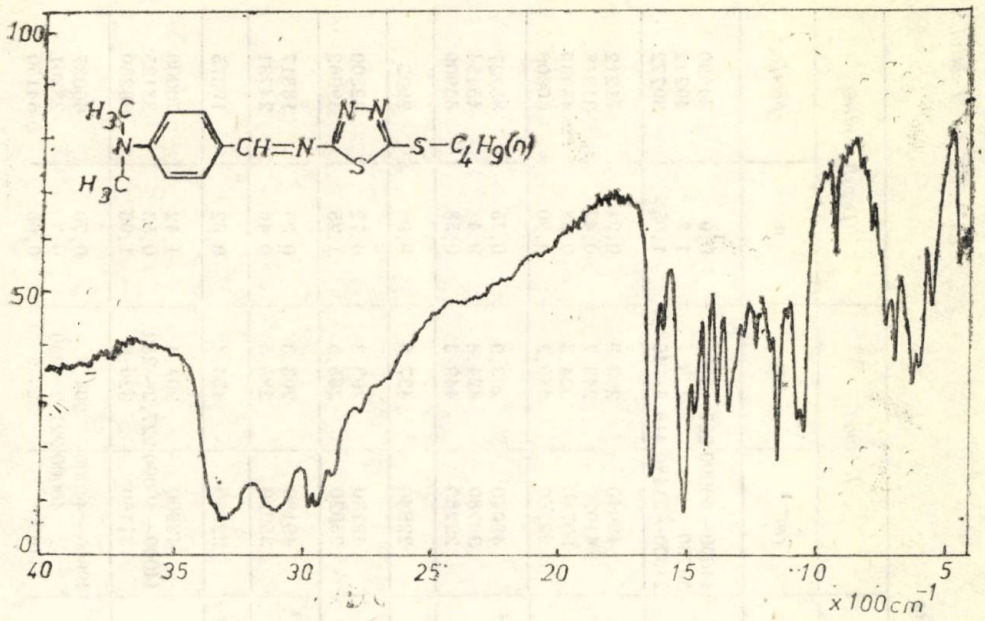


Fig. 3. — Spectrul în I.R. al compusului para-dimetilaminobenziliden-2-amino-5-n-butilmercapto-1,3,4-tiadiazol.

Grupa —SH din compusul para-dimetilaminobenziliden-2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol prezintă o absorbție la 2600—2500 cm^{-1} (3) cu unele modificări care depind de natura radicalului.

Radicalii alchilici de la grupa tiolică sînt evidențiați prin vibrațiile de valență de la 2980—2800 cm^{-1}, atribuite grupelor —CH_3, —CH_2— antisimetrice și simetrice. Vibrațiile de valență ale nucleului aromatic sînt cuprinse între 3100—3000 cm^{-1}, iar cele de deformație în afara planului γCH sînt reprezentate prin valorile de la 693—679 cm^{-1}.

Vibrațiile de deformație de la 1460—1380 cm^{-1} reprezentînd radicalii alifatici se suprapun peste vibrațiile nucleului tiadiazolic din aceeași regiune. Nucleul p-fenil substituit este prezent prin vibrațiile de valență din regiunea 850—800 cm^{-1} suprapuse peste vibrațiile grupei —C—S— exociclice (4).

Grupa azometinică (—CH=N—) prezintă absorbții în regiunea dublei legături, între 1690—1630 cm^{-1}, în aceste limite, frecvența ν—CH=N— depinzînd de natura radicalului. Prezența grupei —$N(CH_3)_2$ din poziția para se poate caracteriza prin vibrațiile de valență cuprinse între 1360—1325 cm^{-1} și 1240—1075 cm^{-1} (5—7).

Pentru studiul spectral în U.V. și vizibil s-au preparat soluții cu $C=10^{-3}$ m prin dizolvare în etanol absolut la balon cotat de 25 ml a substanțelor de cercetat. Din acestea s-au obținut soluțiile necesare spectrofotometrării cu concentrațiile 10^{-4} m, 5.10^{-5} m, $3{,}3.10^{-5}$ m. Înregistrările s-au efectuat la un spectrofotometru Specord UV-VIS, în domeniul 54000—13000 cm^{-1}, folosindu-se ca martor etanolul absolut. Totodată s-au calculat și densitățile optice specifice pentru toate valorile înregistrate (tabelul I).

para-Dimetilaminobenziliden-2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol prezintă în U.V. un maxim al densității optice la 324,8 nm ($C=10^{-4}$ m) și

Tabelul I

Tabel cu densitățile optice specifice

Nr. comp.	*Greut. molec.*	*Conc. inițială*	*Conc. citită*			*l. undă*		*Densit. optică*	
		g/25ml. C⁰/₀₀ Mol	*C‰*	*g/ml*	*Mol.*	*cm^{-1}*	*nm*	*n*	*specifică*
1	264,381	0,00661 0,2644 10^{-3}	0,02644	$2,64 \cdot 10^{-5}$	10^{-4}	44000—40000	227—250	0,9	34090
						30780	324,8	1,3	49242
						24000—21480	416,6—466,5	1,05	39772
			0,01322	$1,322 \cdot 10^{-5}$	$5 \cdot 10^{-5}$	49040	203,9	0,94	71212
						41020	243,7	0,42	31818
						30780	324,8	0,58	43939
						22260	449,2	0,80	60606
			0,00813	$8,813 \cdot 10^{-6}$	$3,3 \cdot 10^{-5}$	49040	203,9	0,75	85227
						30780	324,8	0,4	45454
						22260	449,2	0,58	65909
6	320,489	0,00802 0,3208 10^{-3}	0,3208	$3,208 \cdot 10^{-4}$	10^{-3}	22840	437,8	0,96	2992
			0,03208	$3,208 \cdot 10^{-5}$	10^{-4}	49180	203,3	0,72	22500
						35020	285,5	1,25	39062
			0,01869	$1,869 \cdot 10^{-5}$	$3,3 \cdot 10^{-5}$	49180	203,3	0,35	18817
						35020	285,5	0,46	24731
8	320,489	0,00802 0,3208 10^{-3}	0,03208	$3,208 \cdot 10^{-5}$	10^{-4}	22000	454,4	0,62	19375
			0,01160	$1,6 \cdot 10^{-5}$	$5 \cdot 10^{-5}$	48900	204,4	1,12	70000
						44000—40000	227,2—250	0,53	33125
						31160	320,9	1,06	66250
			0,01069	$1,069 \cdot 10^{-5}$	$3,3 \cdot 10^{-5}$	49000—44000	204,8	0,70	66037
						40000	227,2—250	0,3	28301
						31160	320,9	0,68	64150

un număr cu valori cuprinse între 227—250 nm. În soluții cu C=5.10^{-5} m și 3,3.10^{-5} m se mai pot distinge două valori la 203,9 nm și 243,7 nm (fig. 4 a). În domeniul vizibil la o C=10^{-4} m se înregistrează un număr cuprins între 416,6—466,5 nm la care se poate stabili o valoare de 449,2 nm pentru soluții cu C=5.10^{-5} m și 3,3.10^{-5} m (fig. 4 b).

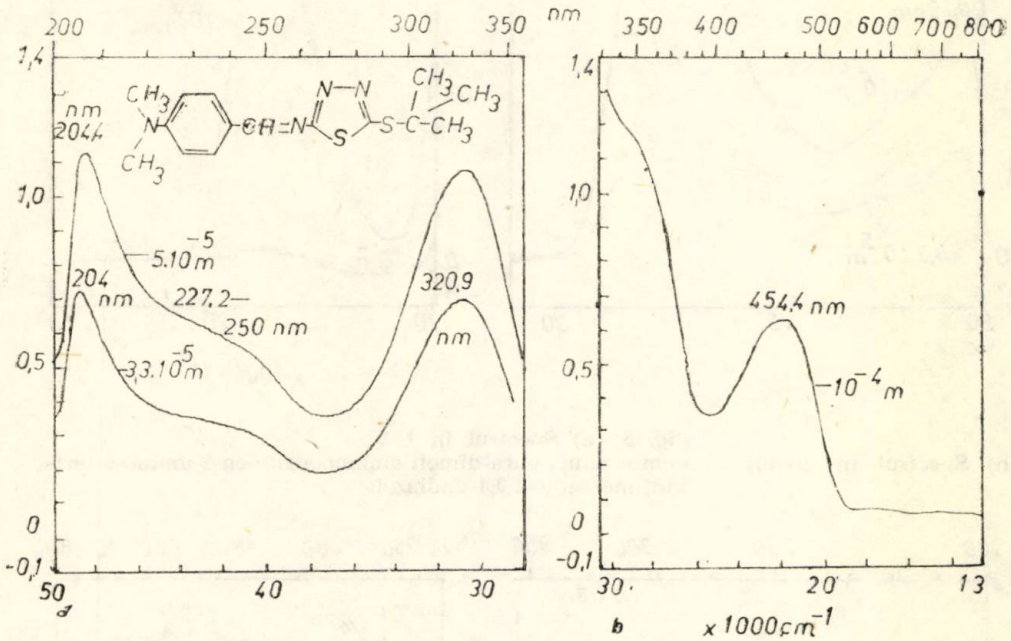


Fig. 4 : a) Spectrul în U.V.
b) Spectrul în vizibil al compusului para-dimetilaminobenziliden-2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol.

para-Dimetilaminobenziliden-2-amino-5-n-butilmercapto-1,3,4-tiadiazol prezintă densități optice la 203,3 nm și 285,5 nm pentru soluții cu C=10^{-4} m, 3,3.10^{-5} m (fig. 5 a) pentru domeniul U.V., iar pentru cel vizibil maximul se situează la 437,8 nm la soluția cu C=10^{-3} m (fig. 5 b).

para-Dimetilaminobenziliden-2-amino-5-terțbutilmercapto-1,3,4-tiadiazol prezintă, în soluție cu C=5.10^{-5} m, două maxime ale densității optice 204,4 nm, 320,9 nm și un număr cuprins între 227,2—250 nm. Aceste valori se mențin în soluție cu C=3,3.10^{-5} m (fig. 6 a). În domeniul vizibil apare un maxim la 454,4 nm la soluția cu C=10^{-4} m (fig. 6 b).

La toți ceilalți compuși se înregistrează valori asemănătoare celor de la compusul care are hidrogenul grupei tiolice substituit cu radicalul n-C_4H_9.

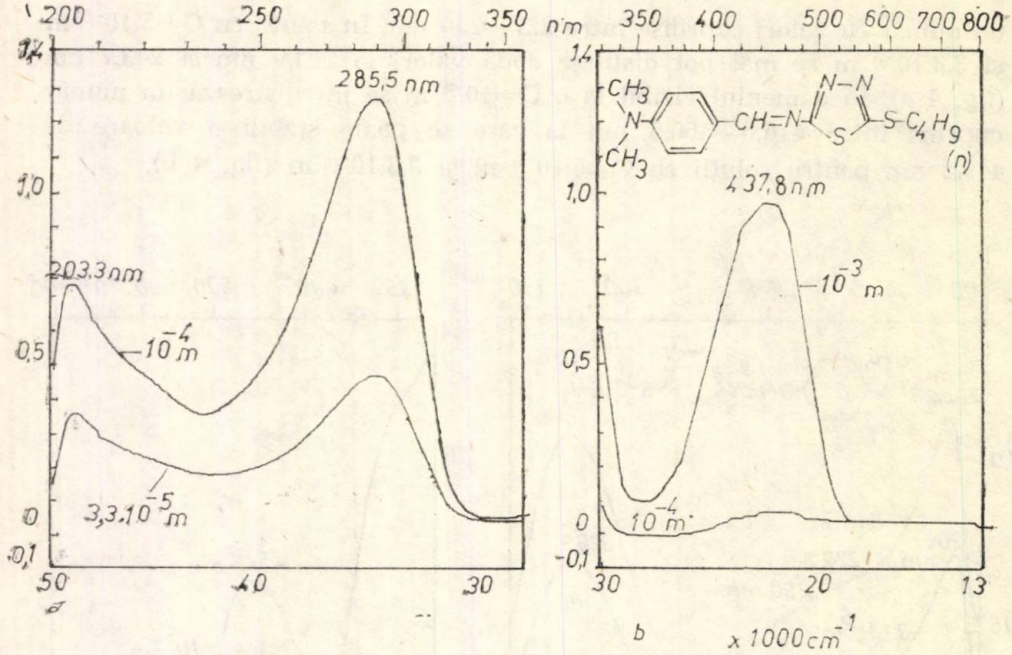


Fig. 5 : a) Spectrul în U.V.
b) Spectrul în vizibil al compusului para-dimetilaminobenziliden-2-amino-5-terț-bultimercapto-1,3,4-tiadiazol.

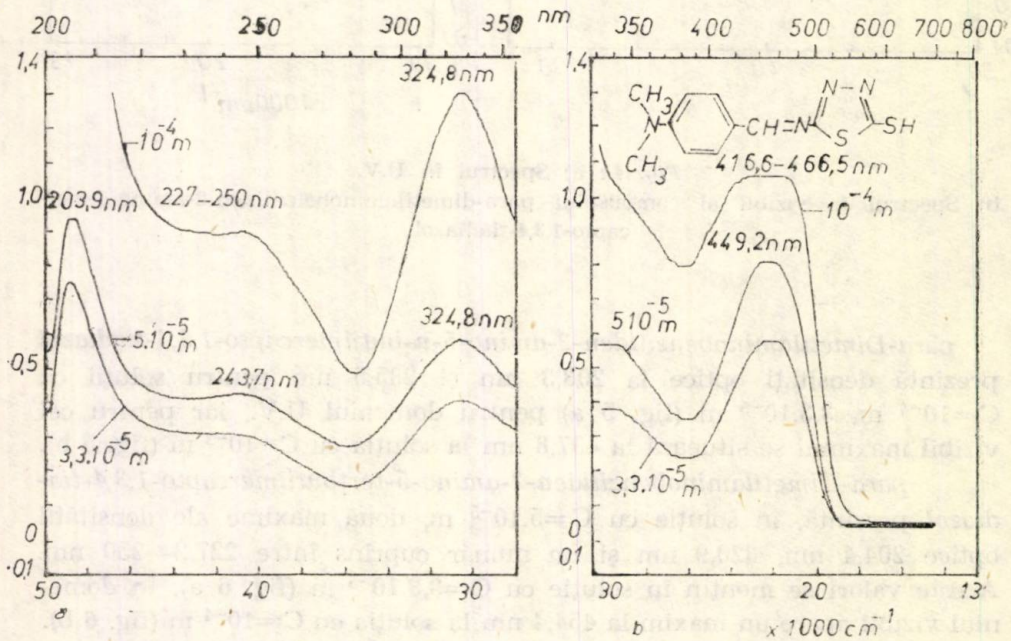


Fig. 6 : a) Spectrul în U.V.
b) Spectrul în vizibil al compusului para-dimetilaminobenziliden-2-amino-5-n-butil-butilmercapto-1,3,4-tiadiazol.

CONCLUZII

În urma studiului spectral în I.R., U.V. și vizibil a 11 compuși din clasa para-dimetilaminobenziliden-2-amino-5-R-mercapto-1,3,4,-tiadiazoli am constatat existența benzilor de absorbție caracteristice structurii propuse.

Astfel, nucleul 1,3,4-tiadiazolic substituit este reprezentat prin vibrațiile de valență cuprinse între 1550—1500 cm^{-1}, 1430—1370 cm^{-1}, 1280—1200 cm^{-1} și cele de deformație de la 553—500 cm^{-1}. Grupa azometinică (—CH=N—) prezintă absorbții în regiunea dublei legături între 1690—1630 cm^{-1} iar grupa $—N(CH_3)_2$ din poziția para se poate caracteriza prin vibrațiile de la 1360—1325 cm^{-1} și 1240—1075 cm^{-1}.

În U.V. compușii care au grupa —SH nesubstituită sau substituită cu radicalul terțbutil prezintă maxime ale densității optice pentru soluții cu $C=10^{-4}$ m, 5.10^{-5} m, $3,3.10^{-5}$ m la 203,9 nm, 243,7 nm, 324,8 nm și respectiv 204,4 nm, 227—250 nm și 320,9 nm.

La toți ceilalți compuși se înregistrează un efect hipsocrom, valorile fiind : 203,3 nm, 285,5 nm pentru soluțiile cu $C=10^{-4}$ m, $3,3.10^{-5}$ m.

În domeniul vizibil, compușii din primul grup prezintă densități optice la 449,2 nm ($C=10^{-4}$ m) și respectiv 454,4 nm ($C=10^{-4}$ m), iar cei din al doilea grup la 437,8 nm ($C=10^{-3}$ m).

Efectele batocrome prezentate de compușii din prima categorie se datoresc tautomeriei tiol-tionice și efectului +Is pronunțat al radicalului terțbutil care măresc densitatea electronică pe nucleul 1,3,3-tiadiazolic.

BIBLIOGRAFIE

1. KATRITZKY A. R. — Physical methods in heterocyclic chemistry, vol. II, p. 232, Academic Press, New York, 1963.
2. SBRANA G., GINMMESCHI M. — Spectrochim. Acta, 1966, 22, 517.
3. AVRAM M., MATEESCU GH. — Spectroscopia în infraroșu. Aplicații în chimia organică. Edit. Tehnică, București, 1966.
4. NAKANISHI KOJI — Infrared absorption spectroscopy practical, p. 216, Tokyo, 1964.
5. BELLAMY L. J. — The infrared spectra of complex molecules, Londra, 1959, New York, 1966.
6. IOVU M. — Chimie organică, p. 345, ed. a II-a, Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1982.
7. AVRAM M. — Chimie organică, p. 51, vol. II, Edit. Acad. R.S.R., București, 1983.

Articol intrat în redacție la 23.III.1989.

Indicele de clasificare : 615.778.24

SUMMARY

D. Oțeleanu, Gh. Zuchi, Maria-Agnes Dimitriu — SYNTHESIS OF AZOMETHINES : PARA-DIMETHYLAMINOBENZILIDEN-2-AMINO-5-R-MERCAPTO-1,3,4-THIADIAZOLES. NOTE II

Following IR, UV, and visible spectral studies of 11 compounds in the para-dimethylaminobenziliden-2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazoles, the existence was noted, of absorption bands characteristic for the suggested structure. Thus, the core of substituted 1,3,4-thiadiazole is represented by valency vibrations in the ranges of 1550—1500 cm^{-1}, 1430—1370 cm^{-1}, and 1280—1200 cm^{-1}, while deformation vibrations vary between 553 and 500 cm^{-1}. The azomethine group (—CN=N—)

shows absorption in the region of the double link, and the $—N(CH_3)_2$ group in para position is characterized by valency vibrations between 1240 and 1075 cm^{-1}, and 1360—1325 cm^{-1}. In the UV and in the visible ranges bathocromic effects are recorded in compounds which contain the non-substituted —SH group, or where the group is substituted by a tertiaty butyl radical, when compared with other compounds which have other radicals ($—CH_3$, $—C_2H_5$, n, i—C_3H_7, n, i—C_4—H_9, n, i—C_5H_{11}, and $—CH_2—C_6H_5$). This bathochromic effect can be attributed to isomery of thiol-thione compounds, and to the +Is effect of the tertiary butyl radical which increases the electronic density on the 1,3,4-Thiadiazole nucleus.

РЕЗЮМЕ

Д. Оцеляну, Г. Зуки, Мария Агнес-Димитриу — СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ АЗОМЕТИН: ПАРА-ДИМЕТИЛАМИНОБЕНОБЕНЗИЛИДЕН-2-АМИНО-5-Р-МЕРКАПТО-1,3, 4-ТИАДИАЗОЛОВ. ЗАМЕТКА II

После спектрального исследования в ИК, УФ и заметно II соединений из класса пара-диметиламинобензилиден-2-амино-5-Р-меркапто-1, 3, 4-тиадиазолов, обнаружилось налйчие абсорбционных полос характерными предложенной структуры.

Так, ядро 1, 3, 4-тиадиазоличный заменяемый представленный вариациями валентности содержимые между 1550—1500 $см^{-1}$. 1430—1370 $см^{-1}$, 1280—1200 $см^{-1}$ и деформирования от 553—500 $см^{-1}$. Азометиничная группа (—CH = N—) представляет абсорбций в зоне двоинного соединения, между 1690—1630 $см^{-1}$, и группа $N(CH_3)_2$ в позицию пара, характеризирована вибрациями валентности от 1240—1075 $см^{-1}$ и 1360—1325 $см^{-1}$.

В УФ и заметно записываются батохромые эффекты к соединениям с незаменяемой или заменяемой группой—SH с терцбутилным радикалом, сравнительно с остальными соединениями с другими радикалами (CH_3,C_2H_5,n,i—C_3H_7,n,i—C_4H_9,n,i—C_5H_{11} и $CH_2—C_6H_5$).

Этот батохромовый эффект может придаватся изомери тиолтиоиичной и эффекту + s терцбутильного радикала которое увеличивает электронную плотностью на 1, 3, 4-тиадиазоличном ядре.

REFERATE

FOLOSIREA ÎN TRATAMENTUL HEMORAGIILOR GASTRO-INTESTINALE A INJECȚIILOR CU HISTODIL (CIMETIDINĂ), **I. Horvath, T. Illes,** Ther. Hung., 1989, 37, (3), 160—163

Cimetidina este un antihistaminic H_2 valoros pentru terapia ulcerului gastroduodenal. O serie de autori au folosit-o pentru combaterea stărilor hemoragice care însoțesc frecvent stările acute din ulcerul mucoasei tubului digestiv. În lucrarea de față se efectuează un studiu clinic pe 86 de pacienți la care s-au pus în evidență sîngerări macroscopic și/sau endoscopic sau au prezentat hematemeză.

Tratamentul s-a făcut timp de 2—3 zile cu histodil-fiole de 2 ml cu 200 mg cimetidină, injectată i.v. după diluare cu soluție fiziologică sau în perfuzie, doza fiind de 600—2 000 mg.

Rezultatele obținute au fost bune și autorii subliniază avantajul acestei medicații comparativ cu ranitidina sau somastatin sau secretina care au avut efecte mult mai scăzute.

Elena Cristea

CU PRIVIRE LA TRATAMENTUL HIPERTENSIVILOR CU CAPTOPRIL (TENSIOMIN), **T. Banyai, A. Gyimesi, G. Pocsay, J. Ivanyi,** Ther. Hung., 1989, 37, 3, 144—149

În ultimii ani a fost introdus în terapeutică un nou medicament antihipertensiv, captoprilul, care acționează ca inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei.

Autorii studiază efectele substanței la bolnavi rezistenți la alte medicamente antihipertensive, după perioade variabile de administrare de la 1—2 luni pînă la un an.

Efectele captoprilului au apărut din prima săptămînă constînd în scăderea presiunii arteriale (sistolică și diastolică) mai moderate au apărut modificările creatininei serice, ale hemogramei, electroliților serici, colesterolemiei, glicemiei sau transaminazelor.

Totodată au fost semnalate reacții adverse la 17—31% din tratați, evidențiindu-se o strînsă corelație între doză și apariția lor.

Pe baza observațiilor din cursul unui an de folosire a captoprilului, autorii arată că se poate utiliza la hipertensivi în stadiile III și IV, ca monoterapie sau în asociere cu alte medicamente, doza zilnică nu trebuie să depășească 200 mg pentru a diminua apariția efectelor adverse.

Elena Cristea

EFECTELE ANTIINFLAMATOR, ANALGEZIC ȘI ANTIPIRETIC ALE UNOR EXTRACTE DIN PLANTE ȘI ALE ASOCIERII LOR, **S. N. Okpanyi, R. Schirpke, D. Dickson,** Arzneimittel forschung, 1989, 39, 1, 6, 698—703

S-au studiat efectele farmacologice ale extractelor fluide din plantele: *Fraxinus excelsior, Populus tremula* și *Solidago vingaurea* și asocierea lor în proporțiile de 20 : 60 : 20 aflată sub numele convențional de STW 1.

Ca substanțe de referință s-au folosit: indometacina, alcool salicilic, acidul acetilsalicilic și s-au aplicat modelele curent utilizate în farmacodinamia experimentală.

Rezultatele obținute au arătat că preparatul STW 1 are acțiune antiinflamatoare, analgezică și antipiretică similară cu etaloanele menționate și aceasta este dată de compoziția lor complexă. Dintre componente pot să intervină glicozizii flavonici, saponinele, glicozizii cumarinici, glicozizii fenolici etc.

Asocierea extractelor este mai activă decît fiecare componentă luată separat.

Elena Cristea

EFECTUL LIPANTHYL-ULUI ASUPRA BOLNAVILOR DE DIABET CU HIPERLIPEMIE, **P. Hajos, Tornyossi,** Ther. Hung., 1989, 37, 3, 138—143

Medicamentul Lipanthyl (fenofibrat) capsule cu 100 mg de isopropil-2-/4-(4-clorbenzoil) fenoxi/-2 metil-propionat, s-a utilizat în tratamentul diabeticilor care au prezentat valori ridicate ale lipemiei. Autorii au constatat efectele bune ale folosirii dozei de 300 mg pe zi, constînd în scăderea colesterolului sedic total, a trigliceridelor serice și în diminuarea indicelui aterogenic. O acțiune benefică este evidentă începînd cu primele săptămîni de admi-

nistrare şi mai avantajos este un tratament cu pauze de 2—4 săptămîni între cure. Bolnavii au tolerat bine medicaţia şi s-au semnalat efecte adverse reduse mai ales în folosirea discontinuă.

Elena Cristea

INHIBITORII CALCIULUI ŞI PROTECŢIA CORDULUI, **Ph. Gosse, M. Dallocchio,** Therapie, 1989, 44, 3, 209—213

În tratamentul hipertensiunii arteriale, un obiectiv important este de a proteja bolnavul de incidenţa unor efecte nedorite la nivel cardiac, în special.

De aceea, simpla scădere a tensiunii arteriale nu este suficientă pentru un bun efect al actului terapeutic, ci mai sînt necesare : diminuarea hipertrofiei ventriculare stîngi, efecte antiaritmice, o acţiune antiischemică, o neutralitate metabolică şi o ameliorare la nivel vascular a punctelor de formare a plăcilor de aterom sau chiar a plăcilor dacă ele s-au format.

Medicamentele blocante ale canalelor calciului sînt active prin blocarea canalelor lente ale ionilor respectivi din diferite organe şi îndeosebi din muşchii netezi vasculari, producînd efect vasodilatator. Ele se cunosc prin trei tipuri de acţiuni şi se grupează în trei tipuri de substanţe :

1. derivaţi de dihidropiridină avînd ca reprezentanţi nifedipina, nicardipina, nitrendipina, isradipina, felodipina, toate avînd acţiune vasodilatatoare predominentă.
2. Verapamil şi galopamil, cu efecte miocardice.
3. Diltiazem la care se îmbină cele două feluri de acţiuni.

Autorii rezumă acţiunile celor trei grupe de substanţe astfel :

Efect	*Grupe active*
Antianginos	1, 2, 3
Regresia hipertrofiei ventriculare stîngi	1, 2, 3
Antiaritmic	2, 3
Ameliorarea diastolei şi/sau sistolei	2, 3
Scăderea catecolaminelor din miocard	2
Ameliorarea peretelui vascular	1, 2, 3
Prevenirea efectelor secundare în infarctul de miocard	3
Absenţa efectelor metabolice	1, 2, 3

Elena Cristea

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Оригинальные работы экспериментальные работы

И. Чюлеи, Елена Кристя, Денисе Михеле, Ирина Предеску, Доина Албулеску, Виорика Истудор, Маделина Паладе, Ш. Тэмэшдан – *Фармацевтические исследования ввиду употребления некоторых антоцианозидов* 65

И. Чюлеи, Доина Албулеску, Виорика Истудор, Маделена Паладе, Ирина Предеску, Вероника а Начя — *Химические исследования для получения некоторых терапевтически употребляемых антоцианозидов* 81

Юлиана Попович, В. Дорняну, Мариа Стан, Анишоара Хришку, Марина Васплеску, Елена Акостиоаие, Вирджиния Мунтяну, Алина Кожан, Луиза Марин — *Корреляции между способом формулировки, местного биологического отклонения и стабильности колира с хлоргидратом пропранолола 1%* 87

Роберт К. Вандер Меер, Еманоел Мардингер — *Обзиг П х а г о- стимулантов Карбогидратных: Практические лабораторные исследования* 93

Доина Косман, С. Е. Леукуца — *Фармакоцинетика и бионаличность оксазепама к здоровым субьектов и с гепатическои недостаточностью* 103

Ана Карата, Е. Михэеску, Е. Морару — *Программы для информационных систем в фармацевтике. I Заметка. Технико-экономическая отчетность* . . 111

Д. Оцеляну, Г. Зуки, Мари-Агнес Димитриу — *Синтез некоторых азометин пара-диметиламинобензилиден-2-амино-5-Р-меркапто- 1, 3, 4-тиадизоли. Заметка II* 119

Рефераты

SUMAR

Pag.

Lucrări originale. Cercetări experimentale

I. Ciulei, Elena Cristea, Denisa Mihele, Irina Predescu, Doina Albulescu, Viorica Istudor, Madelena Palade, Șt. Tămășdan — *Cercetări farmacologice în vederea valorificării superioare a unor antocianozide* . . 65

I. Ciulei, Doina Albulescu, Viorica Istudor, Madelena Palade, Irina Predescu, Veronica Nacea — *Studii chimice vizînd obținerea unor antocianozide terapeutic valorificabile* 81

Iuliana Popovici, V. Dorneanu, Maria Stan, Anișoara Hrișcu, Maria Vasilescu, Elena Acostioaie, Virginia Munteanu, Alina Cojan, Luiza Marin — *Corelații între modul de formulare, toleranța biologică locală și stabilitatea colirului cu clorhidrat de Propranolol 1%* 87

Robert K. Vander Meer, Emanuel Merdinger — *Fire Ant Carbohydrate Phagostimulants: Laboratory and Practical Studies* 93

Doina Cosman, S. E. Leucuța — *Farmacocinetica și biodisponibilitatea Oxazepamului la subiecți sănătoși și la bolnavi cu insuficiență hepatică* . 103

Ana Carata, E. Mihăescu, H. Moraru — *Programe pentru sisteme informatice în farmacie. Nota I — Gestiunea tehnico-economică* 111

D. Oțeleanu, Gh. Zuchi, Maria-Agnes Dimitriu — *Sinteza unor azometine: para-dimetilaminobenziliden-2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli. Nota II.* 119

Referate

„Cititorii din străinătate se pot abona prin ROMPRESFILATELIA — sectorul Export-import presă P. O Box 12-201 Telex 10376, București, Calea Griviței nr. 64—66"

EDITURA MEDICALĂ

UNIVERSUL — c. 2089 Lei 38